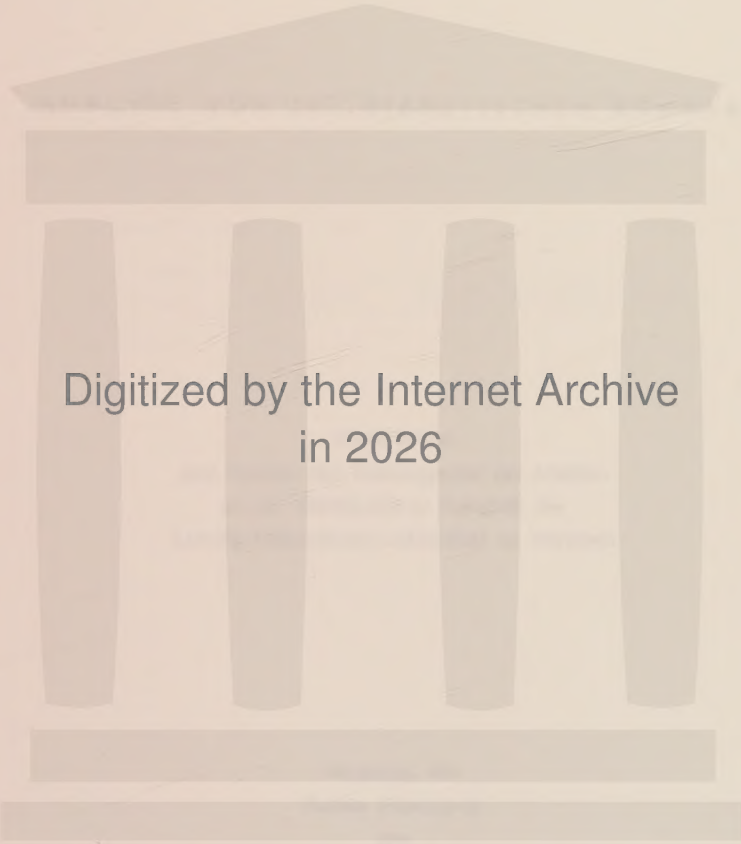


ANALYSE VON 167 DIABETISCHEN
KOMATA

RAINER HIERONYMI

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0011

Aus der 3. Medizinischen Abteilung
des städtischen Krankenhauses München-Neuperlach
Vorstand: Prof. Dr. med. P. Dieterle

ANALYSE VON 167 DIABETISCHEN KOMATA

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rainer Hieronymi
aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. P. Dieterle

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 09.04.1987

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Herrn Prof. Dr. med. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine geduldige und freundliche Diskussionsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dipl. Ing. Zwingers für die Beratung und Durchführung der statistischen Datenverarbeitung bedanken.

2. ANSCHAUUNG

2.1. Einführung

2.1.1. Einleitung

2.1.2. Ziele

2.1.3. Methodische Grundlagen

2.1.3.1. Ziel

2.1.3.2. Methode

2.1.3.3. Ziel

2.1.3.4. Ziel

2.1.3.5. Methode

2.1.3.6. Ziel

2.1.3.7. Methode

2.1.3.8. Methode

2.2. Ergebnisse

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	3
2.1 Patientengut	3
2.2 Auswertung	3
2.3 Definitionen	3
2.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden	4
3. ERGEBNISSE	7
3.1 Häufigkeit	7
3.1.1 Patientengut	7
3.1.2 Verlauf	7
3.1.3 Untersuchte Kriterien	9
3.1.3.1 Alter	9
3.1.3.2 Komatiefe	12
3.1.3.3 D.m. Typ	12
3.1.3.4 D.m. Dauer	13
3.1.3.5 Komahäufigkeit	14
3.1.3.6 Gewicht	15
3.1.3.7 Vorbehandlung	19
3.1.3.8 Laborparameter	20
3.2 Letalität	23

3.2.1	Patientengut	23
3.2.2	Verlauf	25
3.2.3	Untersuchte Kriterien	26
3.2.3.1	Alter	26
3.2.3.2	Komatiefe	28
3.2.3.3	D.m. Typ	28
3.2.3.4	D.m. Dauer	28
3.2.3.5	Komahäufigkeit	30
3.2.3.6	Gewicht	32
3.2.3.7	Vorbehandlung	32
3.2.3.8	Laborparameter	33
3.3	Todesursachen	36
3.3.1	Gesamtkollektiv	37
3.3.2	Komaformen	38
4.	DISKUSSION	39
4.1	Häufigkeit	39
4.1.1	Gesamtkollektiv	39
4.1.1.1	Patientengut	39
4.1.1.2	Verlauf	41
4.1.1.3	Untersuchte Kriterien	42
4.1.2	Komaformen	47
4.1.2.1	Patientengut	47
4.1.2.2	Verlauf	48
4.1.2.3	Untersuchte Kriterien	49
4.2	Letalität	55
4.2.1	Gesamtkollektiv	55
4.2.1.1	Patientengut	57
4.2.1.2	Verlauf	59
4.2.1.3	Untersuchte Kriterien	59

4.2.2	Komaformen	64
4.2.2.1	Patientengut	64
4.2.2.2	Verlauf	67
4.2.2.3	Untersuchte Kriterien	68
4.3	Todesursachen	72
4.3.1	Gesamtkollektiv	72
4.3.2	Komaformen	72
5.	ZUSAMMENFASSUNG	73
5.1	Patientengut	73
5.2	Verlauf	73
5.3	Untersuchte Kriterien	74
5.3.1	Alter	74
5.3.2	Komatiefe	75
5.3.3	D.m. Typ	75
5.3.4	D.m. Dauer	75
5.3.5	Komahäufigkeit	76
5.3.6	Gewicht	76
5.3.7	Vorbehandlung	77
5.3.8	Laborparameter	78
5.4	Todesursachen	78
6.	LITERATURVERZEICHNIS	79
Lebenslauf		

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bakt.	Bakterien
bas. ex.	Basenexzess
Bg	Biguanide
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
C. d.	Coma diabeticum
D.A.	Durchschnittsalter
d.D.m.D.	durchschnittliche Diabetes mellitus Dauer
D.m.	Diabetes mellitus
Dos.	Dosierung
dtsch.-spr.	deutschsprachig
F.	Fall, Fälle
Ges.-Koll.	Gesamtkollektiv
H-N	Harnstoff-Stickstoff
Id.-Nr.	Identitätsnummer
-j.	-jährig
J.	Jahre
K.	Koma
Konz.	Konzentration
Krh.	Krankenhaus
Kußm.-Atmg.	Kußmaul'sche Atmung
Lit.	Literatur
Lj.	Lebensjahr
Manif.-Diab.	Manifestations-Diabetes
n	Anzahl
Osmol.	Osmolarität
Pat.	Patient, Patienten
sog.	sogenannt
SuH	Sulfonylharnstoff
vgl. a.	vergleiche auch
WHO	World Health Organization
z. T.	zum Teil
zw.	zwischen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	EDV- Auswertungsbogen	4
Abb. 2:	Komaformenverteilung	7
Abb. 3:		
und	Graphische und numerische Jahresverteilungen des	
Abb. 4:	Gesamtkollektives und der Komaformen	8
Abb. 5:	Verlauf des Durchschnittsalters in 3-Jahresabschnitten	9
Abb. 6:	Jahresverteilungen der Komatiefen und D.m. Typen	9
Abb. 7:	Durchschnittsalter und durchschnittliche D.m. Dauer in J.	10
Abb. 8:		
und	Graphische und numerische Verteilungen des Gesamtkol-	
Abb. 9:	lektives und der Komaformen nach Altersgruppen	11
Abb. 10:	Verteilungen der Komaformen, Komatiefen und D.m. Typen	12
Abb. 11:	Graphische Darstellung der D.m. Dauer in 5-Jahres-	
	abschnitten	13
Abb. 12:	Numerische Darstellung der D.m. Dauer in 10-Jahres-	
	abschnitten	14
Abb. 13:	Komahäufigkeit	15
Abb. 14:	Verteilungen der Gewichtsgruppen	16
Abb. 15:	Alter, D.m. Dauer und Durchschnittswerte der Gewichts-	
	gruppen	17
Abb. 16:	Übergewichtsverhalten in Abhängigkeit vom D.m. Verlauf	18
Abb. 17:	Vorbehandlungen des Gesamtkollektives und der Koma-	
	formen	19
Abb. 18:	Vorbehandlungen biguanid-induzierter Laktazidosen	21
Abb. 19:	Vorbehandlungen der Komatiefen und D.m. Typen	21
Abb. 20:	Labordurchschnittswerte	22

Abb. 21:	Verteilungen des Gesamtkollektives und der Komaformen nach Laborwertbereichen	23
Abb. 22:	Verteilungen der Komatiefen und D.m. Typen nach Laborwertbereichen	24
Abb. 23:	Letalität des Gesamtkollektives und der Komaformen	24
Abb. 24:	Letalitätsverlauf in 3-Jahresabschnitten	26
Abb. 25:	Durchschnittsalter und durchschnittliche D.m. Dauer der unmittelbaren Komatoten und -überlebenden	27
Abb. 26:	Unmittelbare Komaletalität I	29
Abb. 27:	Unmittelbare Komaletalität II	31
Abb. 28:	Labordurchschnittswerte der unmittelbaren Komatoten und -überlebenden	34
Abb. 29:	Unmittelbare Komaletalität in verschiedenen Blutzucker- und Osmolaritätskonzentrationsbereichen	35
Abb. 30:	Unmittelbare Komaletalität in verschiedenen Laktat- konzentrationsbereichen	36
Abb. 31:	Todesursachen des Gesamtkollektives	38
Abb. 32:	Todesursachen der Komaformen	38
Abb. 33:	Literaturzusammenstellung der Gesamt- und unmittel- baren Komaletalität von Gesamtkollektiven	58
Abb. 34:	Literaturzusammenstellung ketoazidotischer Gesamt- und unmittelbarer Komaletalität	65
Abb. 35:	Literaturzusammenstellung hyperosmolarer und laktazi- dotischer Gesamt- und unmittelbarer Komaletalität	66

1. EINLEITUNG

Im Laufe der Geschichte des Diabetes mellitus haben sich Häufigkeit und Letalität der diabetischen Komaformen grundlegend geändert.

Neben dem klassischen ketoazidotischen Koma, für das schon seit der Naunyn-Ära (1898) Sammelstatistiken geführt werden, haben sich seit 1961 zusätzlich das hyperosmolare Koma und die diabetische Laktazidose herauskristallisiert.

Bereits 1868 machte Dreschfeld (54) erstmals auf ein hyperosmolares Koma aufmerksam. Auch die von Umber 1940 (193) mitgeteilten Beobachtungen dürften unter diese Komaart einzuordnen sein. 1957 stellten Sament und Schwartz (161) ein hyperosmolares Koma ohne Ketoazidose vor, und im gleichen Jahr berichteten De Graef und Lipp (47) über ein Koma mit Hyperglyk- und Hypernatriämie. In der deutschsprachigen Literatur legten Rossier et al. 1961 (157) und Dürr 1964 (55, 56) eine Differenzierung zwischen dem klassischen ketoazidotischen und hyperosmolaren, nicht ketoazidotischen Koma vor. Es folgten zunächst weitere Kasuistiken, bis in den 70er Jahren die ersten Sammelstatistiken erschienen. Nach einer Übersicht von Quartero (148) wurden bis 1976 ca. 500 Fälle publiziert.

Die Laktazidose als diabetische Komaform wurde erstmals 1915 von Rosenbloom (153) beschrieben. 1961 teilte Huckabee (85, 86) die Laktazidosen nach der Höhe des Exzesslaktates (Laktat/Pyruvat-Quotient) ein. Da dieser Parameter aber keine zuverlässige Methode zur Quantifizierung des anaeroben Laktatstoffwechsels darstellte, werden seit 1976 die Laktazidosen nach Cohen, Woods (42) und Förster (62, 63) nach Laktatkonzentrationen und klinischen Gesichtspunkten eingeteilt. Nach Einführung der Biguanide in die Diabetestherapie (1956) wurde bereits 1960 durch Walker (198) eine Laktazidose bei einem biguanidbehandelten Patienten beschrieben. Durch die Entwicklung besser verträglicher Retardpräparate (1961) und ihre z.T. kritiklose Anwendung wurden bis zum Rückzug von Bu- und Phenformin-Präparaten (USA 1977; BRD 1978) zunehmend biguanidinduzierte Laktazidosen registriert. Luft et al. (112-114) stellten 1977 eine Übersicht von 330 Laktazidosen aus der internationalen Literatur zusammen.

Durch Einführung des Insulins - nach Entdeckung durch Bantling und Best 1921/1922 - konnte die Letalität der Ketoazidosen in der Naunyn-Ära von 64% auf 14% gesenkt werden (32). Diagnostische und therapeutische Verbesserungen machten eine weitere Abnahme der unmittelbaren Letalität möglich; sie liegt heute bei ca. 5% (vgl. Abb. 34 S. 65 und Lit. 1, 3, 21, 23, 25, 32, 67, 99, 109, 140, 141, 147, 160, 168, 170, 177, 178, 182, 183, 196).

Nach der ersten Unterscheidung zwischen dem ketoazidotischen und hyperosmolaren Koma erfolgte durch zahlreiche Untersuchungen (Lit. bei 116) eine weitere Abgrenzung untereinander und gegenüber anderen Erkrankungen, und erhellte die bisher undurchsichtige Pathogenese und Pathophysiologie.

Durch diese neuen Erkenntnisse und die therapeutischen Fortschritte konnte die gegenüber der Ketoazidose doppelt so hohe Gesamtleblichkeit von 40-70% (vgl. Abb. 35 S. 66 und Lit. 6, 7, 76, 94, 95, 109, 110, 118, 135, 144, 145, 147, 158, 160, 170) auf 20-40% gesenkt werden (21, 97, 98, 102, 144, 145).

Die sehr ungünstige Gesamtleblichkeit der Laktazidosen von 60-80% (vgl. Abb. 35 S. 66 und Lit. 2, 20, 43, 44, 68, 71, 106, 112, 126, 164) wurde durch Ausschöpfung der intensivmedizinischen Möglichkeiten und Einsatz der Hämodialyse bei Oligo- und Anurie auf 35-50% verbessert (4, 5, 12, 13, 48, 80).

Die gegenwärtige Situation des diabetischen Komas ist durch folgende Entwicklung gekennzeichnet.

Unter dem Eindruck der anfänglichen großen Insulinerfolge und dem medizinischen Fortschritt entstand eine optimistische Beurteilung der diabetischen Komaproblematik. Die hohe Lebenserwartung und der D.m.-Morbiditätsanstieg im höheren Lebensalter haben aber eine weitere Häufigkeits- und Letalitätsverringerung der diabetischen Stoffwechselkrisen verhindert.

Diese gegenläufige Entwicklung hat zu einer wesentlich kritischeren Einstellung geführt und gezeigt, daß das diabetische Koma nach wie vor ein akutes Ereignis darstellt, welches das Leben der Diabetiker stark gefährdet.

Bis in die jüngste Zeit wurden jedoch ganz erheblich voneinander abweichende Angaben über die Häufigkeit und Letalität diabetischer Komapatienten gemacht, so daß es uns wünschenswert erschien, durch Auswertung unserer diabetischen Komafälle zu einem eigenen Urteil zu kommen.

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, anhand der erfaßten Daten (vgl. Abb 1 S. 4) das Gesamtkollektiv und die verschiedenen Komaformen zu analysieren, deren Häufigkeiten zu ermitteln, und die Ergebnisse mit den entsprechenden Angaben in der Literatur zu vergleichen und zu diskutieren.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientengut

Die vorliegende retrospektive Untersuchung basiert auf der Auswertung von Krankenunterlagen diabetischer Patienten, die in der Zeit von Dezember 1972 bis August 1981 im städtischen Krankenhaus München-Neuperlach stationär aufgenommen wurden.

Die Klinik liegt im Südosten von München, zählt zu den Versorgungskrankenhäusern der Gruppe 3 und hat aufgrund eines städtischen Verbundes keine pädiatrische Abteilung.

Aus den verschiedenen Klinikabteilungen konnten 167 diabetische Komafälle zusammengetragen werden, bei denen die unten genannten Daten vollständig dokumentiert waren.

2.2 Auswertung

Bei der Durchsicht der Krankenblätter wurden von jedem Patienten die im EDV-Auswertungsbogen angegebenen Daten registriert (Abb. 1).

Neben dem Geschlecht und Alter wurden der Monat und das Behandlungsjahr, der D.m. Typ, die D.m. Dauer, die Komahäufigkeit und das Gewicht erfaßt. Zur Bestimmung der Komatiefe wurden der Bewußtseinszustand und zur Charakterisierung der Komaform folgende klinischen und laborchemischen Parameter festgehalten: Kußmaul'sche Atmung, Acetonfötor, Glykose-, Na^+ -, K^+ -, Osmolaritätskonzentration, Laktatspiegel, arterielle Blutgase und Zucker, Keton, Eiweiß und Blut im Urin. Von den Laborparametern wurden jeweils die Maximalwerte der ersten vier Stunden nach Klinikaufnahme verwendet. Bei fehlender Osmolarität (mosmol/l) wurde diese aus den Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Glykose und Harnstickstoff nach folgender Formel berechnet: $2 (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Glykose (mg\%)} / 18 + \text{H-N (mg\%)} / 2,8$ (64, 69, 70, 108, 110). Ebenfalls wurde die Therapieform vor dem Koma, der Ausgang der Stoffwechselentgleisung, bei Biguanidbehandlung die Biguanidart und -dosierung und bei vorhandenem Autopsieprotokoll die Todesursache festgehalten.

2.3 Definitionen

Da in der Literatur für die verschiedenen diabetologischen Begriffe unterschiedliche Definitionen existieren, werden im Folgenden die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe genau festgelegt.

Abb. 1 EDV - Auswertungsbogen

Id.-Nr.	
Karten-Nr.	
Geschlecht	
Alter	
Monat	
Jahr	
Komatiefe	
Komaform	
D.m.-Typ	
D.m.-Dauer	
K.-Häufigk.	
Vorbehandlg.	
Bg.-Art	
Bg.-Dds.	
mg	
K.-Ausgang	
Autopsie	
Todesursache	
Bewußtsein	
Kußm.-Atmng	
Acetonfötor	
Gewicht	
systol.	20
diästol.	20
Puls	
BKS	
mm	
n.W.	
Na ⁺	
mmol/l	
K ⁺	
mmol/l	
H-N	
mmol/l	
Glukose	
Konz.	
mg%	
Osmol.	3
mosm/l	
Laktat	
mmol/l	
pH	
HCO ₃ ⁻	
mmol/l	
bas. ex.	
mmol/l	
Glukose	
Keton	
Blut	
Eiweiß	
Leukos	
Erys	
Bakt.	

Die Komatiefe wurde nach dem klinischen Schweregrad der Bewußtseinsstörung eingeteilt.

Ein Präkoma wurde angenommen, wenn eine Bewußtseinsbeeinträchtigung oder -eintrübung bei noch erhaltener Anrufbarkeit und adäquater Reaktionsfähigkeit vorlag.

Für ein Vollkoma wurden gefordert: totaler Bewußtseinsverlust, auf Anruf keine Reaktion, keine verbalen Äußerungen mehr möglich, auf Schmerzreiz ungezielte Abwehrbewegungen oder keine Reaktion.

Die Diabetes mellitus Typ-Einteilung geschah in Anlehnung an die WHO-Klassifikation von 1980 (203).

Dabei wurde für den D.m. Typ I eine primäre und dauerhafte Insulinabhängigkeit gefordert, während Zuckerkrankte ohne dauerhafte Insulintherapie nach der Krankheitserkennung dem D.m. Typ II zugeordnet wurden.

Der Zusatz "primär" wurde gewählt, da ein nach Erstmanifestation zunächst nicht insulinpflichtiger Diabetiker im weiteren Verlauf sekundär insulinabhängig werden kann. Solch ein pankreatopriver Diabetes ist durch sukzessive Erschöpfung der Insulinsekretion, eine Insulinresistenz aufgrund von Rezeptorstörungen oder Antikörperbildung, kontrainsulinäre endokrine Erkrankungen und Medikamente, chronische Zweiterkrankungen - wie Leberzirrhose und Niereninsuffizienz - Tumoren, Operationen, Traumata und Entzündungen möglich (vgl. a. 172, 179, 180).

Die weitere Ergänzung "dauerhaft" sollte ausschließen, daß Typ II Diabetiker, die wegen Akuterkrankungen, Operationen oder Schwangerschaften nur vorübergehend Insulin spritzen müssen, zu Tp I Diabetikern werden.

"Die verschiedenen diabetischen Komaformen, die früher wegen fehlender diagnostischer Kenntnisse unter dem Begriff "Coma diabeticum" zusammengefaßt wurden,

definiert man heute als unterschiedliche Krankheitsbilder: diabetische Ketoazidose (klassisches C. d., ketoazidotisches Koma); hyperglykämisches, nicht ketoazidotisches Dehydratationssyndrom (hyperosmolares Koma); Laktazidose bei Diabetikern mit und ohne Biguanidbehandlung; alkoholische Ketoazidose bei Zuckerkranken.

Diese diabetischen Stoffwechselkrisen müssen nicht zuletzt aus therapeutischen Gründen sowie wegen der Vereinheitlichung der Nomenklatur und der Vergleichbarkeit von Studien gegeneinander abgegrenzt werden" (182 S. 345).

Als ketoazidotisches Koma wurde eine diabetische Stoffwechseldekomensation definiert, bei der eine Kußmaul'sche Atmung, Acetonurie, Hyperglykämie von über 300 mg%, metabolische Acidose mit einem pH von unter 7,30, ein negativer Basenüberschuß von mehr als 20 mmol/l und ein erniedrigtes Plasmabikarbonat von weniger als 20 mmol/l nachgewiesen werden konnten (5, 32, 60, 64, 77, 81, 91, 103, 115, 146, 165, 168, 171).

In der vorliegenden Arbeit wurden einige verdächtige alkoholische Ketoazidosen unter die klassische Ketoazidose eingeordnet, weil aufgrund fehlender anamnestischer und laborchemischer Angaben und Unkenntnis des weiteren Krankheitsverlaufes keine zweifelsfreie Zuordnung vorgenommen werden konnte.

Ein hyperosmolares Koma wurde angenommen, wenn eine ausgeprägte Hyperglykämie von über 600 mg%, eine erhebliche Dehydratation mit Anstieg der Osmolarität von über 325 mosmol/l und ein Serumbikarbonat von über 18 mmol/l gefunden wurde, aber die für die Ketoazidose typischen klinischen Befunde wie Kußmaul'sche Atmung, Acetonfötor und Ketonurie fehlten (5, 6, 8, 64, 70, 91, 98, 104, 110, 116, 140, 154, 156, 158, 196).

Für das laktazidotische Koma wurde eine Laktatkonzentration von über 7,5 mmol/l, eine starke metabolische Acidose mit einem pH von unter 7,25 und ein Basendefizit von mehr als 30 mmol/l sowie ein stark erniedrigtes Serumbikarbonat von weniger als 15 mmol/l gefordert (2, 4, 5, 22, 24, 42, 62-64, 71, 85-89, 100, 113-115, 164, 191, 192, 202).

Das Gewicht wurde folgendermaßen eingeteilt :

Das Normalgewicht wurde nach der Broca-Formel (53) festgelegt; Sollgewicht in kg = Größe in cm minus 100. Ein Über- bzw. Untergewicht wurde angenommen, wenn das aktuelle Gewicht 10% über bzw. unter dem Sollgewicht lag.

Bei der Letalität wurde folgende Differenzierung vorgenommen:

Die Gesamtlealität bezieht sich auf alle Komapatienten, die während

des Klinikaufenthaltes starben (5, 23, 25-27, 61, 65, 66, 104, 107, 152, 182).

Als unmittelbare Komatalität wurde die Sterblichkeit bezeichnet, die durch einen Exitus innerhalb der ersten 3 Tage nach Klinikaufnahme eintrat, in direktem Zusammenhang mit der Stoffwechselentgleisung stand oder bei der andere Todesursachen durch eine Obduktion ausgeschlossen werden konnten (5, 18, 19, 26, 27, 59, 65, 67, 97, 98, 107, 111, 115, 124, 140-143, 155, 167, 169, 177, 178, 182).

Eine Komatalität aus anderen Ursachen wurde festgelegt, wenn die Komapatienten erst später als 3 Tage nach der Klinikeinweisung oder nachweislich an anderen Erkrankungen starben.

2.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Aufarbeitung der Daten wurde im Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, Vorstand Prof. Dr. K. Überla, auf einer EDV-Anlage der Firma Siemens Typ 7.760 Betriebssystem 2000 durchgeführt.

Die Berechnung des arithmetischen Mittels, der Standardabweichung, der Standardabweichung der Mittelwerte, Signifikanz der Mittelwerte und Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte wurde mit Hilfe des Programms B M D P (Bio-Metric DataProgram) 4D, 4F und 7D durchgeführt, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugrunde gelegt wurde.

3. ERGEBNISSE

3.1 Häufigkeit

3.3.1 Patientengut

Es handelt sich bei den 167 Patienten mit einem diabetischen Koma um 58 Männer (35%) und 109 Frauen (65%).

Die Mehrzahl der Kranken hatte das akute Ereignis wenige Stunden, manchmal auch einige Tage vor der stationären Aufnahme; einige Komata traten während des Klinikaufenthaltes auf.

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektives betrug 61,5 J. (13-93 J.) (Abb. 7 S. 10).

Abb. 2 Komaformen-
Verteilung

Ketoazidose	68%	114 n
hyperosmol. Koma	24%	40 n
Laktazidose	8%	13 n
Summe	100%	167 n

106 Zuckerkrankte bekamen ein Prä- (64%) und 61 ein Vollkoma (36%).

53 Patienten konnten einem Typ I- (32%) und 114 einem Typ II Diabetes (68%) zugeordnet werden (Abb. 10 S. 12).

114 Kranke hatten ein ketoazidotisches (68%), 40 ein hyperosmolares (24%) und 13 ein laktazidotisches Koma (8%) (Abb. 2).

3.1.2 Verlauf

Bei der Jahresverteilung des Gesamtkollektives fallen 3 Maxima auf: 1974, 1979 und 1980 (Abb. 4).

Von 1973-1975 wurden 58 Komata (34,7%), von 1976-1978 41 (24,6%) und von 1979-1981 68 diabetische Stoffwechselkrisen (40,7%) erfaßt (Abb. 3).

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektives stieg von zunächst 65,0 J. auf 67,3 J. und sank im letzten Zeitabschnitt auf 55,1 J. ab (Abb. 5 S. 9).

Bei den Präkomata gab es eine 14%ige Zunahme und bei den Vollkomata eine 8%ige Abnahme.

Während die Typ I Diabetiker einen 16%igen Zuwachs verzeichneten, blieb die Anzahl der Typ II Zuckerkranken konstant (Abb. 6 S. 9).

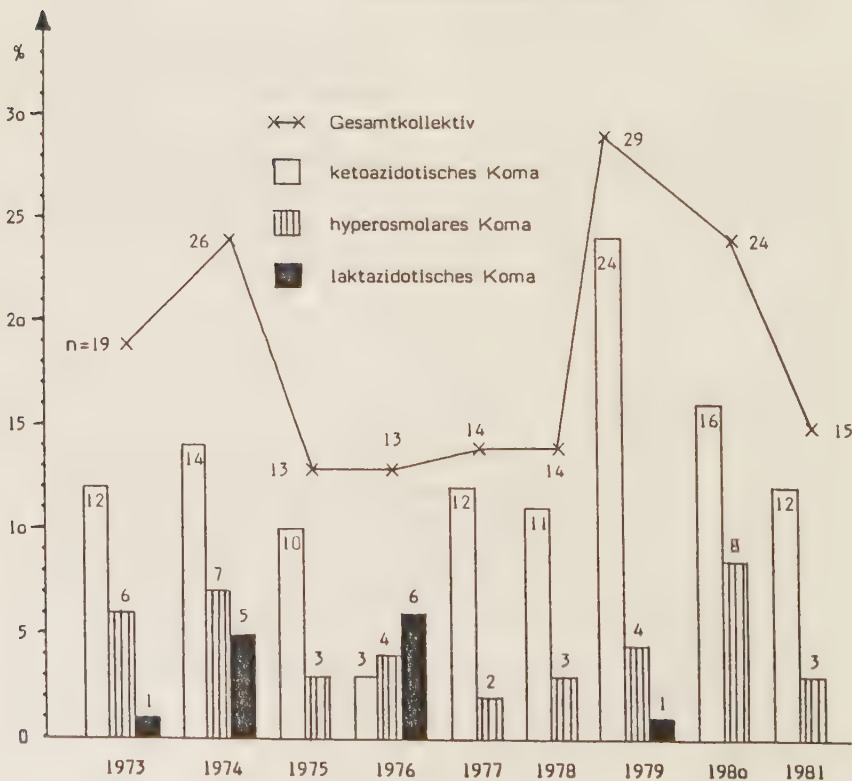
Gesamtkollektiv

Komaformen

	Gesamtkollektiv		ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
	%	n	%	n	%	n	%	n
1973 - 1975	34,7%	58	31,6%	36	40,0%	16	46,2%	6
1976 - 1978	24,6%	41	22,8%	26	22,5%	9	46,2%	6
1979 - 1981	40,7%	68	45,6%	52	37,5%	15	7,6%	1
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13

Abb. 3 und 4

Jahresverteilungen des Gesamtkollektives und der Komaformen



D.A.

1973 - 1975	65,0 J.
1976 - 1978	67,3 J.
1979 - 1981	55,1 J.

Abb. 5

Verlauf des Durchschnittsalters in 3-Jahresabschnitten

Gesamtkollektiv 61,5 J.

Komatiefen

	Präkoma		Koma	
	%	n	%	n
1973 - 1975	32,1%	34	39,3%	24
1976 - 1978	21,7%	23	29,5%	18
1979 - 1981	46,2%	49	31,2%	19
Summe	100%	106	100%	61

D.m. Typen

D.m. Typ I		D.m. Typ II	
%	n	%	n
34,0%	18	35,1%	40
15,1%	8	28,9%	33
50,0%	27	36,0%	41
100%	53	100%	114

Abb. 6 Jahresverteilungen der Komatiefen und D.m. Typen

Bei den Komaformen zeichnete sich folgender Verlauf ab. Die ketoazidotischen Komata nahmen um 14% zu, die hyperosmolaren wurden in der gleichen Häufigkeit registriert, und die Laktazidosen reduzierten sich um 38,6% (Abb. 3).

3.1.3 Untersuchte Kriterien

3.1.3.1 Alter

Das Durchschnittsalter der Männer betrug 56,5 J. (22-87 J.) und das der Frauen 64,2 J. (13-93 J.).

Die präkomatösen Patienten waren durchschnittlich 60,3 J. und die vollkomatösen 63,6 J.

Das mittlere Alter der Typ I Diabetiker betrug 38,2 J. und das der Typ II-Zuckerkranken 72,4 J. (Abb. 7).

Die Ketoazidosepatienten waren im Mittel 57,3 J., die hyperosmolaren 70,2 J., die Laktazidose- 72,3 J. und die Manifestationsdiabetiker 60,4 J. (Abb. 7).

Bei den Ketoazidosen und den Manifestationskomata waren die prä- und vollkomatösen Patienten etwa gleichaltrig und bei den hyperosmolaren und laktazidotischen Stoffwechselkrisen jeweils die vollkomatösen signifikant älter.

Die ketoazidotischen Typ I Diabetiker waren durchschnittlich 37,2 J., die hyperosmolaren 50,2 J. und die Manifestationsdiabetiker dieser Gruppe 41,7 J. Zwischen den Typ II Zuckerkranken der verschiedenen Komaformen gab es keine signifikanten Altersunterschiede. Typ II Diabetiker mit einem Manifestationskoma waren im Mittel 66,7 J. (Abb. 7).

Gesamtkollektiv

Komaformen

	D.A. d.D.m.D.		ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
			D.A.	d.D.m.D.	D.A.	d.D.m.D.	D.A.	d.D.m.D.
Summe	61,5	10,2	57,3	10,7	70,2	7,9	72,3	13,6

Komatiefe

Präkoma	60,3	10,2	57,6	10,3	67,4	9,0	63,7	14,0
Koma	63,6	10,3	56,6	11,6	75,5	5,7	79,6	13,0

D.m. Typ

D.m. Typ I	38,2	12,4	37,2	12,5	50,2	11,2	21,9	14,0
D.m. Typ II	72,4	9,2	71,3	9,6	73,1	7,4	76,5	13,4

Abb. 7 Durchschnittsalter (D.A.) und durchschnittliche D.m. Dauer (d.D.m.D.) in J.

Abb. 8 und 9 zeigen die Altersverteilungen des Gesamtkollektives und der Komaformen nach Dekaden.

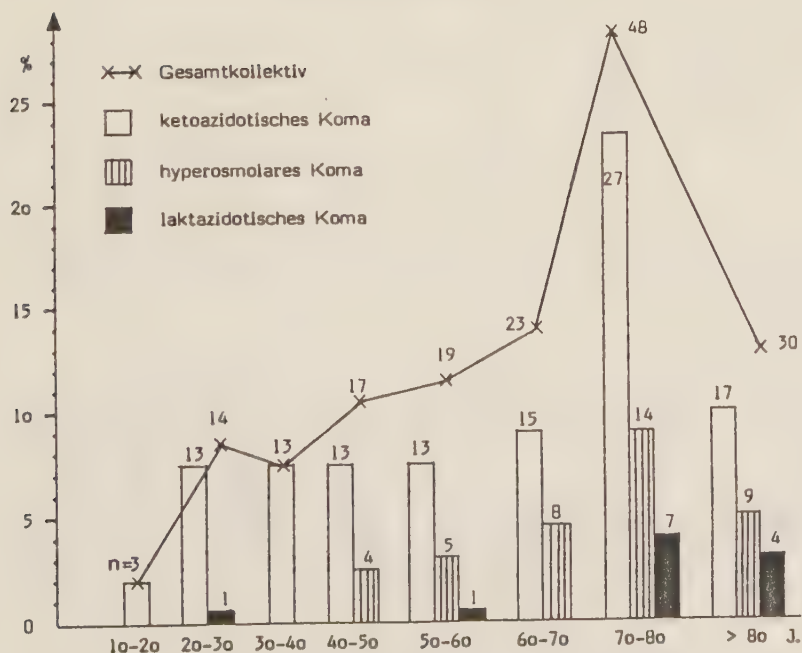
18% aller Diabetiker waren unter 40 J., 21,5% zwischen 40-60 J. und 60,5% über 60 J. alt.

Gesamtkollektiv

Komaformen

			ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma		Manif.- Koma	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
< 40 J.	18,0%	30	25,4%	29			7,7%	1	5,0%	1
40-60 J.	21,5%	36	22,8%	26	22,5%	9	7,7%	1	50,0%	10
> 60 J.	60,5%	101	51,8%	59	77,5%	31	84,6%	11	45,0%	9
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13	100%	20
> 50 J.	71,9%	120	63,2%	72	90,0%	36	92,3%	12	65,0%	13

Abb. 8 und 9 Verteilungen des Gesamtkollektives und der Komaformen nach Altersgruppen



Jeder Komaart konnte eine charakteristische Altersgruppe zugeordnet werden. Von allen Komaformen hatten die Ketoazidosen die meisten Patienten in einem Alter von unter 40 J. (25%), die Manifestationsdiabetiker die meisten zw. 40-60 J. (50%) und die hyperosmolaren und laktazidotischen die meisten über 60 J. (77,5 bzw. 84,5%).

3.1.3.2 Komatiefe

Unter den Typ I Diabetikern gab es 70% Prä- und 30% Vollkomata. Bei den Typ II Zuckerkranken betrug dieses Verhältnis 60:40%.

Die Prä-/Vollkoma-Relation war beim ketoazidotischen, hyperosmolaren und Manifestationskoma jeweils 65:35% und beim laktazidotischen 46:54% (Abb. 10).

3.1.3.3 D.m. Typ

Das Verhältnis Typ I/II Diabetes betrug beim Gesamtkollektiv 32:68%, bei den Manifestationsdiabetikern 25:75%, beim ketoazidotischen Koma 41:59%, beim hyperosmolaren 12:88% und beim laktazidotischen 8:92% (Abb. 10).

Gesamtkollektiv

Komaformen

			ketoazidot.		hyperosmol.		laktazidot.		Manif.-	
	%	n	Koma		Koma		Koma		Koma	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13	100%	20

Komatiefe

Präkoma	64%	106	65%	74	65%	26	46%	6	65%	13
Koma	36%	61	35%	40	35%	14	54%	7	35%	7

D.m. Typ

D.m. Typ I	32%	53	41%	47	12%	5	8%	1	25%	5
D.m. Typ II	68%	114	59%	67	88%	35	92%	12	75%	15

Abb. 10 Verteilungen der Komaformen, Komatiefen und D.m. Typen

3.1.3.4 D.m. Dauer

Die durchschnittliche D.m. Dauer (d.D.m.D.; Abb. 7 S. 10) des Gesamtkollektives betrug 10,2 J. und die des Prä- und Vollkomas 10,2 bzw. 10,3 J.

Die Typ I Diabetiker hatten eine durchschnittlich 12,4-j. und die Typ II-Zuckerkranken eine 9,2-j. D.m. Anamnese.

Die ketoazidotischen Patienten kannten ihre Erkrankung im Mittel 10,7 J., die hyperosmolaren 7,9 J. und die laktazidotischen 13,6 J.

Abb. 11 zeigt die D.m. Dauer des Gesamtkollektives und der Komaformen in 5-Jahresabschnitten. Aus ihr wird deutlich, nach welcher Krankheitsdauer die Diabetiker mit verschiedenen Komaarten ihre Stoffwechselkrisen hatten.

Die meisten ketoazidotischen Komapatienten hatten ihre Zuckerkrankheit zw. 6-10 J., die hyperosmolaren zw. 0-5 J. und die laktazidotischen zw. 6-15 J.

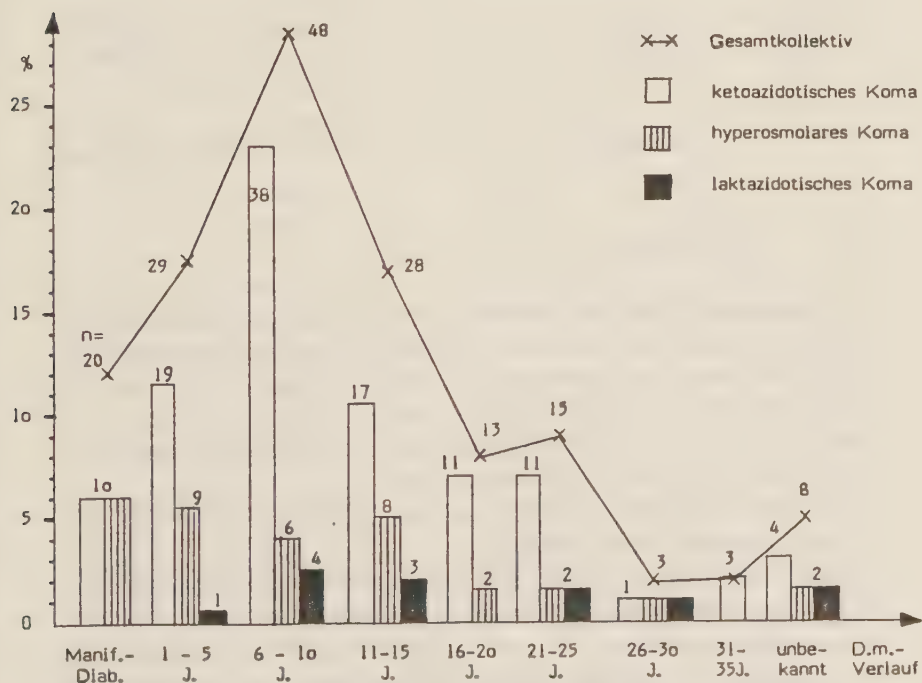


Abb. 11 D.m. Dauer in 5-Jahresabschnitten

Beim Gesamtkollektiv fanden sich 37% Diabetiker mit einer über 10-j. Krankheitsdauer, bei der Ketoazidose 38%, beim hyperosmolaren Koma 32,5% und bei der Laktazidose 46% (Abb. 12).

<u>Gesamtkollektiv</u>			<u>Komaformen</u>					
			ketoazidot.		hyperosmol.		laktazidot.	
			Koma		Koma		Koma	
			%	n	%	n	%	n
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13
unbekannt	5%	8	3%	4	5%	2	15%	2
Manif.-Diab.	12%	20	9%	10	25%	10		
< 10 J.	46%	77	50%	57	38%	15	39%	5
> 10 J.	37%	62	38%	43	32%	13	46%	6

Abb. 12 D.m. Dauer in 10-Jahresabschnitten

3.1.3.5 Komahäufigkeit

Die Aufschlüsselung nach Komahäufigkeit (Abb. 13) zeigt, daß 69% aller Komapatienten zum ersten Mal eine Stoffwechselstörung erlitten und 31% schon mehr als eine Dekompensation durchmachten. 18% von den Letzgenannten hatten schon das 2., 7% das 3., 4% das 4. und 2% sogar das 5. Koma.

Unter den Komatiefen war der Prozentsatz der Kranken mit vormaligen Stoffwechselkrisen mit 30 bzw. 33% etwa gleich groß.

Von den Typ I Diabetikern hatten 51% und den Typ II Zuckerkranken 22% früher schon einmal ein Stoffwechselversagen.

Bei den Komaformen erlitten 37% der ketoazidotischen, 15% der hyperosmolaren und 31% der laktazidotischen Kranken ein Wiederholungskoma.

Die Verteilung der Patienten mit Mehrfachkomata sah in den verschiedenen Vorbehandlungsgruppen folgendermaßen aus. 14% der Diabetiker mit alleiniger Diät, 17% derjenigen mit oralen Antidiabetika und 54% derjenigen mit Insulinbehandlungen hatten zum wiederholten Mal ein Koma.

1. Koma	2. Koma	3. Koma	4. Koma	5. Koma	> 1 Koma	Summe n=100%
68,9% 115	18,5% 31	6,6% 11	4,2% 7	1,8% 3	31,1% 52	167

Unter den Patienten, die sich Insulin spritzen mußten, befanden sich 65% Typ I Diabetiker (26 Pat.). Komakranke mit Tabletten- bzw. Insulin-Kombinationsbehandlungen hatten signifikant häufiger Wiederholungskomata (21 bzw. 70%) als solche mit Monotherapien (15 bzw. 52%).

3.1.3.6 Gewicht

Die Gewichtsverteilungen sind in Abb. 14 dargestellt.

Das Gesamtkollektiv hatte zu 32% Normal-, 42% Unter- und 26% Übergewicht.

Das Durchschnittsalter (Abb. 15) der Normal- und Untergewichtigen war mit 59,7 bzw. 60,6 J. in etwa gleich. Die normalgewichtigen Patienten waren zu 60% und die untergewichtigen zu 57% über 60 J. Die Übergewichtigen waren im Mittel 65,3 J. und zu 64% über 60 J.

Bei den weiteren untersuchten Kriterien fielen folgende Gewichtsverteilungen auf (Abb. 14):

Präkoma: 38% Normal- und 34% Untergewicht; Vollkoma: 56%

Untergewicht. Typ I Diabetiker: 51% Unter- und 36% Normalgewicht; Typ II-Diabetiker: 38% Unter- und 32% Übergewicht.

Komatiefen

Präkoma	30,2%	32	106
Koma	32,8%	20	61

D.m. Typen

D.m. Typ I	50,9%	27	53
D.m. Typ II	21,9%	25	114

Komaformen

ketoazidot. Koma	36,8%	42	114
hyperosmol. Koma	15,0%	6	40
laktazidot. Koma	30,8%	4	13

Vorbehandlungen

Diät	14,3%	1	7
Tabletten	16,9%	11	65
SuH	15,4%	6	39
Bg			2
SuH/Bg	20,8%	5	24
Insulin	54,1%	40	74
Insulin	51,6%	33	64
Insulin/Bg	70,0%	7	10

Abb. 13

Komahäufigkeit

	Normalgewicht		Untergewicht		Übergewicht		Summe n=100%
	%	n	%	n	%	n	
<u>Gesamtkoll.</u>	31,7%	53	41,9%	70	26,4%	44	167

Komatiefe

Präkoma	37,7%	40	34,0%	36	28,3%	30	106
Koma	21,3%	13	55,7%	34	23,0%	14	61

D.m. Typen

D.m. Typ I	35,9%	19	50,9%	27	13,2%	7	53
D.m. Typ II	29,8%	34	37,7%	43	32,5%	37	114

Komahäufigkeit

I Koma	34,8%	40	33,0%	38	32,2%	37	115
> I Koma	25,0%	13	61,5%	32	13,5%	7	52

Komaformen

ketoazidot. Koma	33,3%	38	41,2%	47	25,5%	29	114
hyperosmol. Koma	30,0%	12	45,0%	18	25,0%	10	40
laktazidot. Koma	23,0%	3	38,5%	5	38,5%	5	13

Vorbehandlungen

Manif.-Diab.	20,0%	4	15,0%	3	65,0%	13	20
Diät	50,0%	4	12,5%	1	37,5%	3	8
Tabletten	37,8%	20	41,5%	27	27,7%	18	65
SuH	25,6%	10	48,8%	19	25,6%	10	39
Bg			100,0%	2			2
SuH/Bg	41,7%	10	25,0%	6	33,3%	8	24
Insulin	33,8%	25	52,7%	39	13,5%	10	74
Insulin	37,5%	24	46,9%	30	15,6%	10	64
Insulin/Bg	10,0%	1	90,0%	9			10

Abb. 14 Verteilungen der Gewichtsgruppen

Patienten mit Erstkomata: gleichmäßige Verteilung der Gewichtsgruppen;

Diabetiker mit Mehrfachkomata: 61,5% Untergewicht.

Diabetiker mit Manifestationskomata: 65% Übergewicht; mit Diät: 50% Normal- und 38% Übergewicht; mit Tablettentherapien: 41,5% Unter- und 38% Normalgewicht; mit Insulinbehandlungen: 53% Unter- und 34% Normalgewicht.

	Normalgewicht		Untergewicht		Übergewicht		Summe
	%	n	%	n	%	n	n=100%
<u>Gesamtkoll.</u>	32%	53	42%	70	26%	44	167

Alter

< 40 J.	42%	13	45%	14	13%	4	31
40 - 60 J.	22%	8	44%	16	34%	12	36
> 60 J.	32%	32	40%	40	28%	28	100

D.m. Dauer

Manif.-Koma	20%	4	15%	3	65%	13	20
< 10 J.	30%	23	43%	33	27%	21	77
> 10 J.	34%	21	53%	33	13%	8	62

Durchschnittswerte

Alter	59,7 J.	60,6 J.	65,3 J.	61,5 J.
D.m. Dauer	10,2 J.	12,4 J.	6,8 J.	10,2 J.
Blutzucker	628 mg%	714 mg%	643 mg%	668 mg%
Osmolarität	340 mosmol/l	349 mosmol/l	350 mosmol/l	347 mosmol/l
Laktat	6,5 mmol/l	6,4 mmol/l	9,4 mmol/l	7,5 mmol/l

Abb. 15 Alter, D.m. Dauer und Durchschnittswerte der Gewichtsgruppen

Die durchschnittliche D.m. Dauer (Abb. 15) der Untergewichtigen betrug 12,4 J., die der Normalgewichtigen 10,2 J. und der Übergewichtigen 6,8 J.

47% der Unter-, 40% der Normal- und 18% der Übergewichtigen hatten eine über 10-j. D.m. Anamnese.

Abb. 16 zeigt das Übergewichtsverhalten des Gesamtkollektives und der D.m.-Typen in Abhängigkeit von der D.m. Dauer.

65% des Gesamtkollektives hatten bei der D.m. Manifestation Übergewicht; nach 15 J. war dieser Prozentsatz auf 11% gesunken, und nach 35 J. wieder auf die Hälfte des Ausgangswertes angestiegen (33%).

Die Typ I Diabetiker hatten bei Krankheitserkennung zu 20% Übergewicht. Nach 15 J. waren nur noch 6% übergewichtig. Bei noch längerer D.m. Dauer nahm die Zahl der Übergewichtigen über den Ausgangswert hinaus zu (33%).

Die Typ II Zuckerkranken waren bei Krankheitsbeginn zu 80% übergewichtig. Nach 15 J. sank dieser Anteil auf 20% und nach 25 J. auf 10%.

Gesamtkollektiv

	%	n	n = 100%
Manif.-Diab.	65,0%	13	20
1 - 5 J.	34,5%	10	29
6 - 10 J.	22,9%	11	48
11 - 15 J.	10,7%	3	28
16 - 20 J.	15,4%	2	13
21 - 25 J.	13,3%	2	15
26 - 30 J.			3
31 - 35 J.	33,3%	1	3
unbekannt	25,0%	2	8
Summe	26,3%	44	167

D.m. Typen

<u>D.m. Typ I</u>			<u>D.m. Typ II</u>		
%	n	n = 100%	%	n	n = 100%
20,0%	1	5	80,0%	12	15
14,3%	1	7	40,0%	9	22
10,0%	1	10	26,3%	10	38
5,6%	1	18	20,0%	2	10
20,0%	1	5	12,5%	1	8
20,0%	1	5	10,0%	1	10
					3
33,3%	1	3			
			25,0%	2	8
13,2%	7	53	32,5%	37	114

Abb. 16 Übergewichtsverhalten in Abhängigkeit vom D.m. Verlauf

Die durchschnittlichen Laborwerte der Gewichtsgruppen sind in Abb. 15 angegeben.

Die Untergewichtigen hatten den höchsten Blutzucker (714 mg%), die Unter- und Übergewichtigen die höchste Osmolarität (350 mosmol/l) und die Übergewichtigen das höchste Laktat (9,4 mmol/l).

3.1.3.7 Vorbehandlung

Für das Gesamtkollektiv und die Komaformen wurden folgende Prämedikationen gefunden (Abb. 17):

12% aller Patienten hatten ein Manifestationskoma, 5% waren diätetisch, 39% mit oralen Antidiabetika und 44% mit Insulin eingestellt.

Bei den Ketoazidosen wurden 54% mit Insulin und 35% mit Tabletten behandelt. 9% hatten einen Manifestationsdiabetes und 2% eine Diät.

Von den hyperosmolaren Kranken nahmen 35% orale Antidiabetika, 25% waren neuentdeckte Diabetiker oder spritzten Insulin, und 15% brauchten nur eine Diät einzuhalten.

<u>Gesamtkollektiv</u>			<u>Komaformen</u>					
	%	n	ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
			%	n	%	n	%	n
Manif.-Diab.	12,0%	20	8,8%	10	25,0%	10		
Diät	4,8%	8	1,7%	2	15,0%	6		
Tabletten	38,9%	65	35,1%	40	35,0%	14	84,6%	11
SuH	23,3%	39	22,8%	26	32,5%	13		
Bg	1,2%	2	0,9%	1			7,7%	1
SuH/Bg	14,4%	24	11,4%	13	2,5%	1	76,9%	10
Insulin	44,3%	74	54,4%	62	25,0%	10	15,4%	2
Insulin	38,3%	64	46,5%	53	22,5%	9	15,4%	2
Insulin/Bg	6,0%	10	7,9%	9	2,5%	1		
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13

Abb. 17 Vorbehandlungen des Gesamtkollektives und der Komaformen

Die Laktazidosekranken nahmen zu 85% Tabletten, 77% davon eine Kombination von SuH/Bg und 8% nur Biguanide; weitere 15% spritzten Insulin.

Die biguanidinduzierten Laktazidosen (Abb. 18) wurden zu 73% durch Buformin- und 27% durch Phenformin-Präparate ausgelöst. Metformininduzierte Laktazidosen wurden nicht registriert. 64% der buformin- und alle phenformininduzierten Laktazidosen wurden durch SuH/Bg-Kombinationsbehandlungen verursacht.

Gegenüber den D.m. Typen fielen bei den Komttiefen keine signifikanten Unterschiede in der Vorbehandlungsverteilung auf (Abb. 19).

7,5% der Typ I Diabetiker wurden trotz eines insulinabhängigen Diabetes mit oralen Antidiabetika behandelt und 9,4% hatten ein Manifestationskoma.

Unter den Typ II Diabetikern fanden sich 13% Initialkomata und 7% diätetische Einstellungen. 54% dieses Diabetikertypes nahmen Tabletten, 21% davon SuH/Bg-Präparate; die übrigen 26% spritzten Insulin.

3.1.3.8 Laborparameter

Für das Gesamtkollektiv wurden folgende Durchschnittswerte (Abb. 20 S. 22) ermittelt:

668 mg% Blutzucker, 347 mosmol/l Osmolarität und 7,5 mmol/l Laktat.

30% aller Komapatienten hatten einen Blutzucker von über 750 mg%, 36% eine Osmolarität von über 350 mosmol/l und 27,4% ein Laktat von über 7,5 mmol/l (Abb. 21 S. 23).

In den übrigen untersuchten Gruppen gab es folgende signifikanten Charakteristika (Abb. 20-22 S. 22-24):

Vollkomata: Blutzucker 765 mg%, Osmolarität 365 mosmol/l, 47% Patienten mit einem Blutzucker von über 750 mg%, 61% mit einer Osmolarität von über 350 mosmol/l und 15% mit einem Laktat von über 7,5 mmol/l.

D.m. Typ I: Blutzucker 725 mg%, 34% Komakranke mit einem Blutzucker von über 750 mg%.

Hyperosmolares Koma: Blutzucker 812 mg%, Osmolarität 370 mosmol/l, 58% Diabetiker mit einem Blutzucker von über 750 mg% und 65% mit einer Osmolarität von über 350 mosmol/l.

Laktazidotisches Koma: Laktat 32 mmol/l und 50% Patienten mit einem Laktat von über 15 mmol/l (4/8 Pat.).

Manifestationsdiabetes: Blutzucker 776 mg%; Diät: Blutzucker 779 mg% und Osmolarität 366 mosmol/l; SuH/Bg-Behandlung: Laktat 22 mmol/l; Insulinbehandlung: Blutzucker 690 mg%.

Biguanid-Art	Literatur		eigene Untersuchung	
	%	n	%	n
Buformin	64,5%	20	72,7%	8
Bg	9,7%	3	9,1%	1
Bg/SuH	54,8%	17	63,6%	7
Phenformin	35,5%	11	27,3%	3
Bg	12,9%	4		
Bg/SuH	22,6%	7	27,3%	3
Summe	100%	31	100%	11

Abb. 18 Vorbehandlung biguanid-induzierter Laktazidosen

	<u>Komatiefen</u>		<u>D.m. Typen</u>			
	Präkoma	Koma	D.m Typ I		D.m. Typ II	
	% n	% n	% n		% n	
Manif.-Diab.	12,3% 13	11,5% 7	9,4% 5		13,2% 15	
Diät	4,7% 5	4,9% 3			7,0% 8	
Tabletten	40,0% 42	37,7% 23	7,5% 4		53,5% 61	
SuH	26,4% 28	18,0% 11	5,7% 3		31,6% 36	
Bg	0,9% 1	1,7% 1	1,8% 1		0,9% 1	
SuH/Bg	12,3% 13	18,0% 11			21,0% 24	
Insulin	43,3% 46	45,9% 28	83,1% 44		26,3% 30	
Insulin	40,5% 43	34,4% 21	7,4% 41		20,1% 23	
Insulin/Bg	2,8% 3	11,5% 7	5,7% 3		6,1% 7	
Summe	100% 106	100% 61	100% 53		100% 114	

Abb. 19 Vorbehandlungen der Komatiefen und D.m. Typen

	Blutzucker mg%/100 ml	Osmolarität mosmol/l	Laktat mmol/l
<u>Gesamtkollektiv</u>	668	347	7,5

Komatiefen

Präkoma	613	337	6,3
Koma	765	364	9,0

D.m. Typen

D.m. Typ I	725	342	4,9
D.m. Typ II	641	349	8,8

Komaformen

ketoazidotisches Koma	650	339	4,7
hyperosmolares Koma	812	370	3,3
laktazidotisches Koma	389	339	32,0

Vorbehandlungen

Manifestations-Diabetes	776	350	
Diät	779	366	
Tabletten	596	345	9,1
SuH	674	354	4,0
Bg	471	314	9,4
SuH/Bg	476	334	22,0
Insulin	690	345	6,0
Insulin	698	345	5,9
Insulin/Bg	642	347	7,4

Abb. 20 Labordurchschnittswerte

GesamtkollektivKomaformen

	%	n	ketoazidot.		hyperosmol.		laktazidot.	
			Koma		Koma		Koma	
			%	n	%	n	%	n
Summe	100%	167	100%	114	100%	40	100%	13

Blutzucker

< 750 mg%	70%	117	77%	88	42%	17	92%	12
> 750 mg%	30%	50	23%	26	58%	23	8%	1

Osmolarität

< 350 mosmol/l	64%	107	73%	83	35%	14	77%	10
> 350 mosmol/l	36%	60	27%	31	65%	26	23%	3

Laktat

< 7,5 mmol/l	73%	53	78%	49	37%	15		
> 7,5 mmol/l	27%	20	22%	11	2%	1	61%	8

Abb. 21 Verteilungen des Gesamtkollektives
und der Komaformen nach Labor-
wertbereichen

3.2 Letalität

3.2.1 Patientengut

Von den 167 Komapatienten verstarben insgesamt 47 (Gesamtletalität 28,1%). Bei 21 Diabetikern war ein Tod durch direkte Komafolgen (unmittelbare Komaletalität 12,6%) und bei 26 Patienten aus anderen Gründen eingetreten (Letalität aus anderen Ursachen 15,5%) (Abb. 23).

	<u>Komatiefen</u>				<u>D.m. Typen</u>			
	<u>Präkoma</u>		<u>Koma</u>		<u>Typ I</u>		<u>Typ II</u>	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Summe	100%	106	100%	61	100%	53	100%	114

Blutzucker

< 750 mg%	80%	85	53%	32	66%	35	72%	82
> 750 mg%	20%	21	47%	29	34%	18	28%	32

Osmolarität

< 350 mosmol/l	72%	76	39%	24	68%	36	56%	64
> 350 mosmol/l	28%	30	61%	37	32%	17	44%	50

Laktat

< 7,5 mmol/l	96%	102	85%	52	94%	50	91%	104
> 7,5 mmol/l	4%	4	15%	9	6%	3	9%	10

Abb. 22 Verteilungen der Komatiefen und D.m. Typen nach Laborwertbereichen

	<u>unmittelbare</u> <u>Komaletalität</u>		<u>Letalität aus</u> <u>anderen Ursachen</u>		<u>Gesamtletalität</u>	
	%	n	%	n	%	n
<u>Gesamtkoll.</u>	12,6%	21	15,5%	26	28,1%	47

Komaformen

ketoazidot. Koma	5,3%	6	19,3%	22	24,6%	28
hyperosmol. Koma	17,5%	7	7,5%	3	25,0%	10
laktazidot. Koma	61,5%	8	7,7%	1	69,2%	9

Abb. 23 Letalität des Gesamtkollektives und der Komaformen

6 unmittelbare Komatote hatten ein ketoazidotisches, 7 ein hyperosmolares und 8 ein laktazidotisches Koma.

Die Sterblichkeit der Männer (12,1%) und Frauen (12,8%) war in etwa gleich groß.

Das Durchschnittsalter aller Toten (Abb. 25 S. 27) betrug 70,5 J., das der unmittelbaren Komatoten 71,8 J., das der aus anderen Ursachen Verstorbenen 69,2 J. und das der Überlebenden 58,1 J.

7,6% der präkomatösen und 21,3% der vollkomatösen Patienten starben an den direkten Komafolgen.

Die Typ I Diabetiker hatten eine 3,8%ige und die Typ II Zuckerkranken eine 16,7%ige unmittelbare Komaletalität (Abb. 26 S. 29).

Bei den Komaformen (Abb. 23) betrug die Gesamtlealität der Ketoazidosepatienten 24,6% und die unmittelbare Komaletalität 5,3%. Von den insgesamt 25% hyperosmolaren Todesfällen waren 17,5% auf direkte Komafolgen zurückzuführen. Die laktazidotischen Patienten hatten eine 69,2%ige Gesamt- und 61,5%ige unmittelbare Komaletalität.

3.2.2 Verlauf

Der Verlauf der absoluten und relativen Komaletalität ist in Abb. 24 dargestellt.

Von den Komatoten des Gesamtkollektives starben 4 im ersten, 7 im zweiten und 10 im letzten Zeitabschnitt. Nach einem Anstieg von 6,9 auf 17,1% sank die unmittelbare Komaletalität wieder auf 14,7% ab.

Die prä- und vollkomatösen Toten erhöhten sich gleich stark um jeweils 3 Patienten. Die Letalität der Präkomatösen stieg von 2,9 auf 8,2% und die der Vollkomatösen von 12,5 auf 31,6% an.

Insgesamt starben nur 2 Typ I Diabetiker. Bei den Typ II Zuckerkranken stiegen die Todesfälle von 4 auf 9 und die Komaletalität von 10 auf 22,2%.

Während die Zahl der ketoazidotischen Komatoten von 0 auf 5 und die der hyperosmolaren von 1 auf 4 Patienten anstieg, nahm die der laktazidotischen von 3 auf 1 ab. Im ersten Zeitabschnitt starb kein Manifestationsdiabetiker und in den beiden folgenden jeweils 2 dieser Patienten; ihre unmittelbare Komaletalität betrug 33,3 bzw. 40%.

Die ketoazidotische Komaletalität stieg von 0 auf 9,6%, die hyperosmolare von 6,3 auf 26,7%, die laktazidotische von 50 auf 100% und die der Manifestationsdiabetiker von 0 auf 40%.

			1973-1975		1976-1978		1979-1981	
	%	n	%	n	%	n	%	n
<u>Ges. koll.</u>	12,6%	21/167	6,9%	4/58	17,1%	7/41	14,7%	10/60

Komatiefen

Präkoma	7,6%	8/106	2,9%	1/34	13,0%	3/23	8,2%	4/49
Koma	21,3%	13/61	12,5%	3/24	22,2%	4/18	31,6%	6/19

D.m. Typen

D.m. Typ I	3,8%	2/ 53	0/18	12,5%	1/ 8	3,7%	1/27	
D.m. Typ II	16,7%	19/114	10,0%	4/40	18,2%	6/33	22,2%	9/41

Komaformen

ketoazidot. Koma	5,3%	6/114	0/38	3,9%	1/26	9,6%	5/52	
hyperosm. Koma	17,5%	7/ 40	6,3%	1/16	22,2%	2/ 9	26,7%	4/15
laktazidot. Koma	61,5%	6/ 13	50,0%	3/ 6	66,7%	4/ 6	100%	1/ 1
Manif.-Koma	20,0%	4/ 20	0/ 9	33,3%	2/ 6	40,0%	2/ 5	

Abb. 24 Letalitätsverlauf in 3-Jahresabschnitten

3.2.3 Untersuchte Kriterien

Bei der Analyse der untersuchten Kriterien wird im Folgenden nur noch auf die für die diabetische Stoffwechselstörung wichtige unmittelbare Komatotalität und die unmittelbaren Komatoten eingegangen. Die Ergebnisse sind in den Abb. 25-30 dargestellt.

3.2.3.1 Alter

Bei den Geschlechtern, Komaformen, Komatiefen und den D.m. Typen lag das Durchschnittsalter der unmittelbaren Komatoten (Abb. 25) jeweils signifikant über dem der Überlebenden.

	unmittel- barer Koma- Tod	Tod aus anderer Ursache	Gesamt- Tote	Über- lebende	Summe
<u>Gesamtkollektiv</u>					
Durchschnitts- alter (D.A.)	71,8 J.	69,2 J.	70,5 J.	58,1 J.	61,5 J.
durchschnittliche D.m. Dauer (d.D.m.D.)	10,0 J.	9,3 J.	9,6 J.	10,4 J.	10,2 J.

Komatiefen

Präkoma	D.A.	74,3 J.	77,0 J.	75,9 J.	57,0 J.	60,7 J.
	d.D.m.D.	14,7 J.	9,4 J.	11,9 J.	11,8 J.	10,2 J.
Koma	D.A.	70,3 J.	63,7 J.	66,8 J.	60,9 J.	63,6 J.
	d.D.m.D.	10,8 J.	12,2 J.	11,5 J.	12,4 J.	10,3 J.

D.m. Typen

Typ I	D.A.	41,1 J.	43,3 J.	42,2 J.	53,2 J.	38,2 J.
	d.D.m.D.	3,5 J.	16,3 J.	11,2 J.	12,5 J.	12,4 J.
Typ II	D.A.	75,1 J.	72,8 J.	73,8 J.	72,7 J.	72,4 J.
	d.D.m.D.	10,7 J.	8,0 J.	9,4 J.	9,0 J.	9,2 J.

Komaformen

ketoazidot. Koma	D.A.	62,0 J.	69,2 J.	67,7 J.	53,9 J.	57,3 J.
	d.D.m.D.	6,7 J.	10,0 J.	9,2 J.	11,2 J.	10,7 J.
hyperosmol. Koma	D.A.	74,2 J.	66,7 J.	71,9 J.	69,7 J.	70,2 J.
	d.D.m.D.	10,1 J.	2,0 J.	8,3 J.	7,7 J.	7,9 J.
laktazidot. Koma	D.A.	77,1 J.	80,3 J.	77,5 J.	60,7 J.	72,3 J.
	d.D.m.D.	12,7 J.		12,7 J.	15,0 J.	13,6 J.
Manlf.- Koma	D.A.	55,7 J.	66,4 J.	60,8 J.	60,5 J.	60,4 J.

Abb. 25 Durchschnittsalter und durchschnittliche
D.m. Dauer der unmittelbaren Komatoten
und -überlebenden

Das Durchschnittsalter der männlichen Komatoten betrug 68 J. und das der weiblichen 74,2 J.

Die Präkomatoten waren im Mittel 74,3 J. und die Vollkomatoten 70,3 J.

Das mittlere Alter der verstorbenen Typ I Diabetiker betrug 41,1 J. und das der Typ II Zuckerkranken 75,1 J.

Die ketoazidotischen Komatoten waren durchschnittlich 62 J., die hyperosmolaren 74,2 J. und die laktazidotischen 77,1 J.

Die Komaletalität der verschiedenen Altersgruppen ist aus Abb. 26 ersichtlich.

Beim Gesamtkollektiv verstarb bis zu einem Alter von 40 J. kein Diabetiker.

Die Komaletalität der 40-60-J. betrug 11,1% und die der über 60-J. 16,8%.

11,1% der ketoazidotischen Patienten starben im Alter von 40-60 J. und 5,1% mit über 60 J. Die Letalität der 40-60-j. hyperosmolaren Komakranken betrug 11,5% und die der über 60-j. 19,4%. Bei den Laktazidosen gab es ausschließlich Komatote mit einem Alter von über 60 J.

3.2.3.2 Komatiefe

Die präkomatösen Patienten hatten eine 7,6%ige und die vollkomatösen eine 21,3%ige Komaletalität (Abb. 26).

Die beiden verstorbenen Typ I Diabetiker hatten ein Vollkoma, und die Typ II-Zuckerkranken wiesen eine 11,6%ige Prä- und 24,4%ige Vollkomaletalität auf.

2,7% der ketoazidotischen Patienten starben im Prä- und 10% im Vollkoma. Die präkomatösen hyperosmolaren Kranken hatten eine 7,7%ige und die vollkomatösen eine 35,7%ige Sterblichkeit. Von den laktazidotischen Präkomapatienten kamen 66,7% und von den Vollkomakranken 57,1% ad exitum.

3.2.3.3 D.m. Typ

Beim Gesamtkollektiv betrug die Letalität der Typ I Diabetiker 3,8% und die der Typ II Zuckerkranken 16,7% (Abb. 26).

Die Komaletalität der beiden ketoazidotischen D.m. Typen war etwa gleich groß (4,3 bzw. 6,3%), und unter den hyperosmolaren und laktazidotischen Komatoten fanden sich ausschließlich Typ II Diabetiker.

3.2.3.4 D.m. Dauer

Die durchschnittliche D.m. Dauer der Komatoten kann Abb. 25 und die Letalität

GesamtkollektivKomaformen

			ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Summe	12,6%	21/167	5,3%	6/114	17,5%	7/40	61,5%	8/13

Komatiefen

Präkoma	7,6%	8/	106	2,7%	2/	74		7,7%	2/	26		66,7%	4/	6	
Koma	21,3%	13/	61	10,0%	4/	40		35,7%	5/	14		57,1%	4/	7	

D.m. Typen

D.m. Typ I	3,8%	2/	53	4,3%	2/	47		0/	5			0/	1		
D.m. Typ II	16,7%	19/	114	6,3%	4/	67		20,0%	7/	35		66,7%	8/	12	

Alter

40 - 60 J.	11,1%	4/	36	11,5%	3/	26		11,1%	1/	9		0/	2		
> 60 J.	16,8%	17/	101	5,1%	3/	59		19,4%	6/	31		72,7%	8/	11	

D.m. Dauer

Manif.-Diab.	20,0%	4/	20	20,0%	2/	10		20,0%	2/	10					
Verlaufskoma	11,5%	16/	135	4,9%	4/	81		14,3%	4/	28		63,6%	7/	11	
- 10 J.	13,0%	10/	77	5,5%	3/	55		13,3%	2/	15		100%	5/	5	
> 10 J.	9,7%	6/	62	3,9%	1/	26		15,4%	2/	13		33,3%	2/	6	

Komahäufigkeit

1. Koma	14,8%	17/	115	5,6%	4/	72		17,7%	6/	4		77,8%	7/	9	
> 1 Koma	7,7%	4/	52	4,8%	2/	42		16,7%	1/	6		25,0%	1/	4	

Abb. 26 Unmittelbare Komaletalität I

der Patienten mit unterschiedlicher D.m. Dauer Abb. 26 entnommen werden.

Beim Gesamtkollektiv hatten Kranke mit einem neuentdeckten Diabetes eine 20%ige und solche mit einem Verlaufskoma eine 11%ige Letalität. Patienten mit einer 1-10-j. wiesen eine 13%ige und die mit einer über 10-j. Krankheitsdauer eine 9,7%ige Sterblichkeit auf.

Die durchschnittliche D.m. Dauer aller Komatoten betrug 10 J. Die Präkomatoten kannten ihre Krankheit zuvor 14,7 J. und die Vollkomatoten 10,8 J.

Einer der beiden verstorbenen Typ I Diabetiker hatte ein Manifestationskoma, der andere eine 7-j. D.m. Dauer. Die Typ II Diabetestoten waren im Mittel 10,7 J. zuckerkrank.

Die D.m. Durchschnittsdauer der Ketoazidototen betrug 6,7 J., die der hyperosmolaren 10,1 J. und die der laktazidotischen Komatoten 12,7 J.

Bei keiner Komaform lag die durchschnittliche Krankheitsdauer der verstorbenen Diabetiker signifikant über der der Überlebenden.

Bei den ketoazidotischen Patienten mit Verlaufskomata betrug die Letalität 4,9%, bei den hyperosmolaren 14,3% und den laktazidotischen 63,6%.

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Komata wiesen zwischen Patienten mit einer 1-10-j. und über 10-j. Krankheitsdauer keine signifikanten Letalitätsunterschiede auf.

Bei den Laktazidosen starben alle Kranken mit einer bis zu 10-j. und nur 33,3% mit einer über 10-j. Krankheitsgeschichte.

3.2.3.5 Komahäufigkeit

Die Anzahl früherer Komata wirkte sich auf die Letalität folgendermaßen aus (Abb. 26):

Die Patienten, die ihre erste Stoffwechselkrise durchmachten, hatten eine 14,8%ige und die mit ihrem 2. und 3. Koma eine 9,7 bzw. 9,1%ige Letalität. Unter den Diabetikern mit der 4. oder 5. Stoffwechselentgleisung gab es keine Toten. Von den Komakranken, die mehr als eine Stoffwechseldekompensation erlebten, verstarben nur 7,7%.

81% aller Komatoten kam schon bei ihrer ersten und nur 19% bei einer wiederholten Stoffwechselepisode ad exitum.

Die präkomatösen Patienten verstarben alle bei ihrem ersten Koma; ihre Letalität betrug 10,8% (8/74 Pat.). Die Vollkomatösen mit bisher nur einem Koma hatten eine 22%ige (9/41 Pat.) und die mit mehreren diabetischen Stoffwechselkrisen eine 30%ige Sterblichkeit (6/20 Pat.).

GesamtkollektivKomaformen

			ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Summe	12,6%	21/167	5,3%	6/114	17,5%	7/40	61,5%	8/13

Gewicht

Normalgewicht	5,7%	3/ 53	5,3%	2/ 38	0/12	33,3%	1/ 3	
Untergewicht	12,9%	9/ 70	2,1%	1/ 47	27,8%	5/18	60,0%	3/ 5
Übergewicht	20,5%	9/ 44	10,3%	3/ 29	20,0%	2/10	80,0%	4/ 5

Vorbehandlung

Manif. - Diab.	20,0%	4/ 20	20,0%	2/ 10	20,0%	2/10		
Tabletten	18,5%	12/ 65	5,0%	2/ 40	21,4%	3/14	63,6%	7/11
SuH	12,8%	5/ 39	7,7%	2/ 26	23,1%	3/13		0/ 1
SuH/Bg	29,2%	7/ 24		0/ 13		0/ 1	70,0%	7/10
Insulin	6,8%	5/ 74	3,2%	2/ 62	20,0%	2/10	50,0%	1/ 2
Insulin	6,3%	4/ 64	3,8%	2/ 53	11,3%	1/ 9	50,0%	1/ 2
Insulin/Bg	10,0%	1/ 10		0/ 9	100%	1/ 1		

Abb. 27 Unmittelbare Komaletalität II

Die Letalität der Typ I Diabetiker mit bisher einem und wiederholten Komata war mit 3,9 bzw. 3,7% etwa gleich groß (1/26 bzw. 1/27 Pat.). Bei den Typ II-Diabetikern starben 18% schon bei ihrer ersten (16/89 Pat.) und nur 12% bei einer erneuten Stoffwechselentgleisung (3/25 Pat.).

Zwischen ketoazidotischen und hyperosmolaren Patienten mit Erst- und Wiederholungskomata gab es keine signifikanten Letalitätsunterschiede. Die Laktazidosekranken mit bisher einem Koma hatten eine 78%ige und die mit mehrfachen Dekompensationen eine 25%ige Sterblichkeit (Abb. 26 S. 29).

67% ketoazidotische, 86% hyperosmolare und 87% laktazidotische Patienten überlebten ihr erstes Koma nicht.

3.2.3.6 Gewicht

Die Letalität der Gewichtsguppen ist aus Abb. 27 zu ersehen.

Beim Gesamtkollektiv betrug die Letalität der Normalgewichtigen 5,7%, die der Unter- 12,9% und der Übergewichtigen 20,5%.

Die Komatoten waren zu 14,2% normal- und zu je 42,9% unter- bzw. überge-
wichtig. Die verstorbenen Diabetiker mit Normalgewicht waren durchschnittlich
72 J., die mit Unter- 76,1 J. und mit Übergewicht 67,4 J.

Sowohl bei den Komatiefen als auch bei den D.m. Typen hatten die Überge-
wichtigen die höchste (Prä- 17%, Vollkoma 29%; Typ I Diabetes 14%, Typ II-
22%) und die Normalgewichtigen die niedrigste Letalität (Prä- 3%, Vollkoma
15%; Typ I Diabetes 5%, Typ II- 6%).

Die verschiedenen Komaformen wiesen gegenüber dem Gesamtkollektiv eine ab-
weichende Letalität auf.

Bei der Ketoazidose hatten die übergewichtigen Patienten die höchste (10,3%)
und die untergewichtigen die niedrigste Sterblichkeit (2,1%). 50% der Ketoazi-
dosedototen war über- und 33% normalgewicht.

Die Letalität der unter- und übergewichtigen hyperosmolaren Patienten betrug
27,8 bzw. 20%. Von den Normalgewichtigen verstarb niemand. 71,4% der am
hyperosmolaren Koma Verstorbenen hatte Unter- und 28,6% Übergewicht.

Unter den Laktazidosen hatten die übergewichtigen Kranken die höchste (80%)
und die normalgewichtigen die niedrigste Letalität (33,3%). Die Komatoten ver-
teilten sich zu 50% auf die Über-, 37,5% auf Unter- und 12,5% auf die Normal-
gewichtigen.

3.2.3.7 Vorbehandlung

Beim Gesamtkollektiv wiesen die Diabetiker mit verschiedenen Therapien folgen-
de Letalität auf (Abb. 27):

Kranke mit neuentdecktem Diabetes 20%, mit oralen Antidiabetika 18,5% und
Insulin 6,8%; von den diätetisch Eingestellten verstarb niemand.

Die Patienten mit einer alleinigen SuH-Tablettentherapie hatten eine 12,8%ige
und die mit zusätzlicher Biguanideinnahme eine 29,2%ige Sterblichkeit. Bei den
parenteralen Behandlungen hatten Diabetiker mit einer Insulinmono- eine 6,3%-
ige und die mit einer Insulin/Bg-Kombinationstherapie eine 10%ige Letalität.

57,1% der Komatoten bekamen eine Tabletten- und 23,8% eine Insulinbehand-
lung; 19,1% hatten ein Initialkoma.

Bei den Komatiefen und den D.m. Typen wiesen die Vollkomatösen und Typ I Diabetiker in den einzelnen Vorbehandlungsgruppen eine jeweils höhere Letalität auf.

Bei den Komaformen hatten die ketoazidotischen und hyperosmolaren Manifestationsdiabetiker die gleiche Komaletalität (20%). Innerhalb der einzelnen Komaformen gab es zwischen den Tabletten und Insulinbehandlungen keine signifikanten Letalitätsunterschiede.

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Komatoten verteilten sich zu je 1/3 auf die Vorbehandlungsgruppen. Mit Ausnahme eines Laktazidosetoten, der vor dem Koma Insulin spritzte, nahmen alle übrigen Verstorbenen dieser Komaform orale Antidiabetika ein.

3.2.3.8 Laborparameter

In Abb. 28 sind die Labordurchschnittswerte der Komatoten und -überlebenden angegeben. Die Mittelwerte folgender Komatoten lagen signifikant über denen der Überlebenden.

- Blutzucker, Osmolarität und Laktat: ketoazidotische und insulinspritzende Diabetiker.
- Blutzucker und Osmolarität: Patienten mit SuH-Behandlung.
- Osmolarität und Laktat: Gesamtkollektiv, präkomatöse, Typ I und Typ II Diabetiker.
- Osmolarität: hyperosmolare, neuentdeckte und mit Insulin/Bg behandelte Zuckerkrankhe.
- Laktat: laktazidotische, vollkomatöse und mit SuH/Bg behandelte Patienten.

Die Letalität in den verschiedenen Laborwertkonzentrationsbereichen fiel folgendermaßen aus (Abb. 29 u. 30 S. 35 u. 36).

Beim Gesamtkollektiv war eine Letalitätserhöhung mit steigender Konzentration nur bei der Osmolarität (von 6,5 auf 33%) und dem Laktat festzustellen (von 9 auf 100%).

Bei der Ketoazidose war diese Beobachtung bei allen dargestellten Laborparametern zu machen. Der Blutzucker stieg von 2,5 auf 50%, die Osmolarität von 2 auf 50% und das Laktat von 3 auf 50%.

Bei den hyperosmolaren Komapatienten stieg die Sterblichkeit in den höheren Konzentrationsbereichen nur bei der Osmolarität (von 0 auf 50%) und bei der Laktazidose nur beim Laktat signifikant an (von 50 auf 100%).

GesamtkollektivKomaformen

ketoazidot.	hyperosmol.	laktazidot.
Koma	Koma	Koma

Blutzucker (mg%)

unmittelbare Komatote	588	804	750	289
Tote aus anderen Ursachen	652	635	933	230
Gesamttote	624	670	855	282
Überlebende	686	643	814	628
Summe	668	650	812	389

Osmolarität (mosmol/l)

unmittelbare Komatote	366	370	391	341
Tote aus anderen Ursachen	349	349	366	304
Gesamttote	356	353	383	337
Überlebende	343	335	366	342
Summe	347	340	370	339

Laktat (mmol/l)

unmittelbare Komatote	18,2	11,0	3,6	35,7
Tote aus anderen Ursachen	4,8	4,1	3,1	17,0
Gesamttote	11,9	6,7	3,4	32,6
Überlebende	4,9	3,8	3,3	30,2
Summe	7,5	4,7	3,3	32,0

Abb 28 Labordurchschnittswerte der unmittelbaren Komatoten und -überlebenden

GesamtkollektivKomaformen

			ketoazidot.		hyperosmol.		laktazidot.	
	%	n	Koma		Koma		Koma	
			%	n	%	n	%	n
Summe	12,6%	21/167	5,3%	6/114	17,5%	7/40	61,5%	8/13

Blutzucker

mg%								
- 500	16,3%	8/ 49	2,5%	1/ 40			77,8%	7/ 9
501 - 750	10,3%	7/ 68	4,2%	2/ 48	23,5%	4/17	33,3%	1/ 3
751 - 1000	13,9%	5/ 36	13,3%	2/ 15	15,0%	3/20		
1251 - 1500	33,3%	1/ 3	50,0%	1/ 2		0/ 1		
< 750	12,8%	15/117	3,4%	3/ 88	23,5%	4/17	66,6%	8/12
> 750	12,0%	6/ 50	11,5%	3/ 26	13,1%	3/23		0/ 1

Osmolarität

mosmol/l								
- 325	6,5%	4/ 62	1,9%	1/ 52		0/ 4	50,0%	3/ 6
326 - 350	8,9%	4/ 45	3,2%	1/ 31		0/10	75,0%	3/ 4
351 - 375	17,2%	5/ 29	11,1%	2/ 18	20,0%	2/10	100%	1/ 1
376 - 400	26,7%	4/ 15		0/ 7	42,8%	3/ 7	100%	1/ 1
401 - 425	20,0%	2/ 10	50,0%	2/ 7		0/ 5		0/ 1
426 - 450	33,3%	2/ 6		0/ 2	50,0%	2/ 4		
< 350	7,5%	8/107	2,4%	2/ 83		0/14	60,0%	0/10
> 350	21,7%	13/ 60	12,9%	4/ 31	26,9%	7/26	66,7%	2/ 3

Abb. 29

Unmittelbare Komaletalität in verschiedenen Blutzucker- und Osmolaritätskonzentrationsbereichen

GesamtkollektivKomaformen

		ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma		
%	n	%	n	%	n	%	n	
Summe	12,6%	21/167	5,3%	6/114	17,5%	7/40	61,5%	8/13

Laktatmmol/l

keine Angaben	8,5%	8/ 94	3,1%	2/ 65	12,5%	3/24	60,0%	3/ 5
- 7,5	9,4%	5/ 53	2,6%	1/ 38	26,7%	4/15		
7,6 - 15,0	12,3%	1/ 8	14,3%	1/ 7	0/ 1			
15,1 - 30,0	50,0%	4/ 8	50,0%	2/ 4			50,0%	2/ 4
30,1 - 45,0	50,0%	1/ 2					50,0%	1/ 2
> 45,0	100%	2/ 2					100%	2/ 2
< 7,5	9,4%	5/ 53	2,6%	1/ 38	26,7%	4/15		
> 7,5	40,0%	8/ 20	27,3%	3/ 11			62,5%	5/ 8

Abb. 30 Unmittelbare Komaletalität in verschiedenen Laktatkonzentrationsbereichen

3.3 Todesursachen

Von den 47 Toten des Gesamtkollektives wurden 26 obduziert (55%).

Bei 12 der insgesamt 21 unmittelbaren Komatoten (57%) konnte ein Tod aus anderer Ursache durch Autopsie ausgeschlossen werden. Von den 14 der 26 Patienten (54%), die aus anderer Ursache verstarben, lag ebenfalls ein Obduktionsbericht vor.

In den übrigen Fällen, in denen keine Sektionsprotokolle zur Verfügung standen, wurde als Todesursache die durch die klinische Untersuchung gesicherte Diagnose übernommen.

1. Coma diabeticum	21	45%
2. Andere Todesursachen	26	55%
2.1. Infektionen	5	(10%)
1. Sepsis	2	
2. Pneumonie	1	
3. Meningitis	1	
4. Tuberkulose	1	
2.2. Thromboembolische/vaskuläre Todesursachen	14	(30%)
1. Lungenembolie	4	
2. Herzinfarkt	3	
3. postoperatives Herz-/ Kreislaufversagen	2	
4. Rechtsherzversagen	2	
5. Rhythmusstörung	2	
6. Apoplexie	1	
2.3. Verschiedene Todesursachen	7	(15%)
1. Tumor	4	
2. Gastrointestinalblutung	1	
3. dekompen. Leberzirrhose	1	
4. Aspiration	1	
Summe	47	100%

Abb. 31 Todesursachen des Gesamtkollektives

3.3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt waren 21 Todesfälle auf ein diabetisches Koma oder dessen unmittelbare Folgen zurückzuführen (45%) (Abb. 31).

Von den 26 Patienten mit anderen Todesursachen (55%) kamen 5 wegen Infektionen (10%), 14 wegen Gefäßerkrankungen (30%) und 7 wegen verschiedener Ursachen (15%) ad exitum.

Unter den Infektionen waren 2 Urosepsen und je eine Pneumonie, Meningitis und Tuberkulose. Die Gefäßerkrankungen unterteilten sich in 4 Lungenembolien, 3 Herzinfarkte, 1 Apoplexie und je 2 postoperative Herz- und Kreislaufversagen, Rechtsherzversagen und Rhythmusstörungen. Von den verschiedenen Todesursachen waren 4 durch Tumore und je eine durch eine Gastrointestinalblutung, dekompensierte Leberzirrhose und Aspiration ausgelöst worden.

3.3.2 Komaformen

Bei den Komaformen gab es gegenüber dem Gesamtkollektiv eine andere Todesursachenverteilung (Abb. 32).

21% der ketoazidotischen Todesursachen waren auf ein Coma diabeticum und 79% auf andere Erkrankungen zurückzuführen, 46% davon allein auf Gefäßkomplikationen.

Von den hyperosmolaren und laktazidotischen Todesfällen waren 70 bzw. 89% durch ein diabetisches Koma und 30 bzw. 11% durch andere Komplikationen verursacht worden.

<u>Gesamtkollektiv</u>			<u>Komaformen</u>					
	%	n	ketoazidot. Koma		hyperosmol. Koma		laktazidot. Koma	
			%	n	%	n	%	n
Coma diabeticum	44,7%	21	21,4%	6	70%	7	88,9%	8
Andere Todesursachen	55,3%	26	78,6%	22	30%	3	11,1%	1
Infektionen	10,6%	5	14,3%	4	10%	1		
Thrombembolische und vaskuläre Todesursachen	29,8%	14	46,4%	13	10%	1		
Verschiedene Todesursachen	14,9%	7	17,9%	5	10%	1	11,1%	1
Summe	100%	47	100%	28	100%	10	100%	9

Abb. 32 Todesursachen der Komaformen

Da die vollständige Erfassung aller komatösen diabetischen Stoffwechselentgleisungen in einem bestimmten Zeitraum und Bezirk bei unserer Studie nicht gewährleistet war, trägt sie - wie viele andere - wegen der unvermeidbaren Auslesefaktoren klinischen Charakter und erlaubt daher keine Aussagen zur Epidemiologie der diabetischen Komaformen.

Bei den Vergleichen mit anderen Untersuchungen sollte berücksichtigt werden, daß das städtische Krankenhaus München-Neuperlach nicht zu den Diabetesspezialzentren zählt. Weiterhin muß in Betracht gezogen werden, daß wegen der heute differenzierteren Komaeinteilungen und Letalitätsdefinitionen nur ein bedingt tauglicher Vergleich möglich ist. Da diabetische Laktazidosen in den Gesamtkollektiven der uns bekannten Arbeiten nicht berücksichtigt wurden, können Gegenüberstellungen nur im Hinblick auf die einzelnen Komaformen erfolgen.

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse des Gesamtkollektives und der Komaformen getrennt diskutiert.

4.1 Häufigkeit

4.1.1 Gesamtkollektiv

4.1.1.1 Patientengut

65% unserer Komapatienten waren weiblichen und 35% männlichen Geschlechtes. Diese Verteilung entspricht den Angaben in der Literatur (32, 61, 84, 107, 111, 114-116, 128, 129, 131, 136, 151, 163, 167). Bei einigen Autoren (19, 41, 59, 70, 91, 104, 140, 146, 155, 169, 176, 181) liegt der Frauenanteil bei 53-57% und bei anderen zw. 72-74% (123, 130, 154, 159). Die unterschiedliche Geschlechtsinzidenz ist jedoch nicht auf eine geschlechtsspezifische Komadisposition, sondern auf das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in der Diabetespopulation zurückzuführen.

Das hohe Durchschnittsalter von 61,5 J. läßt sich durch das Fehlen einer pädiatrischen Abteilung an unserer Klinik erklären und durch die geringen Komafälle von Patienten unter 20 J. belegen. Die 3 jüngsten Komakranken waren 13 J., 17 J. und 19 J. alt.

Ohne den Zuzug junger Familien in das Einzugsgebiet der Klinik wäre das Durchschnittsalter sicherlich noch höher ausgefallen, denn das mittlere Alter sank im letzten Beobachtungszeitraum von 67,3 auf 55,1 J. (Abb. 5 S. 9).

Außerdem werden unsere Ergebnisse noch von den zwar wenigen (13 F.), aber doch mit besonders hohem Durchschnittsalter (72,3 J.) belasteten Laktazidosen beeinflusst, die bei den Vergleichsstudien nicht miteinbezogen wurden.

In einigen amerikanischen und englischen Statistiken (15, 18, 32, 42, 61, 79, 167, 205), die aus Kliniken mit großen pädiatrischen Abteilungen stammen, ist das Durchschnittsalter wesentlich niedriger (29,2-40,7 J.). Bei deren Ergebnissen muß aber auf die ausschließliche Berücksichtigung von Ketoazidosen hingewiesen werden, für die ein hoher Anteil junger Typ I Diabetiker charakteristisch ist.

Von unseren Komapatienten waren 72% über 50 J., 61% über 60 J. und sogar 47% über 70 J. Einige Autoren (36, 77, 107, 111, 116, 124, 138, 139) fanden ähnliche Ergebnisse. Andere z.T. ältere Arbeiten (16, 84, 98, 123, 128, 136, 140, 146, 151, 155, 169, 176) geben für die über 60-J. nur einen Anteil bis zu 50% an.

Die Verschiebung der diabetischen Komata zu höheren Altersstufen ist durch die allgemein gestiegene Lebenserwartung bedingt. Der Zunahme der Diabetes-morbidität im höheren Lebensalter ist eine größere Komainzidenz gefolgt. Das gestiegene Durchschnittsalter und der größer gewordene Anteil über 60-J. stellt somit eine Anpassung an die derzeitige diabetische Gesamtpopulation dar.

Ein weiterer Grund für die Durchschnittsalter-Erhöhung liegt - nach Rossiers Abgrenzung von der klassischen Ketoazidose - in der häufigeren Diagnosestellung des hyperosmolaren Komas, das vornehmlich Diabetiker über 60 J. trifft.

Mit einer Komatiefenrelation von 64% Prä- und 36% Vollkomata fanden wir gleiche Ergebnisse wie andere Autoren (104, 138, 140, 141, 155, 169). Weitere Untersucher (123, 128, 129, 134, 175) berichten mit 56-60% Prä- und 40-44% Vollkomata über ähnliche Verteilungen. Irsigler, Kaspar (91) und Rosenthal, Barret (154) fanden eine ausgeglichene Komatiefenrelation, und Meyer (124) sowie Holldorf et al. (84) berichten nur über diabetische Stoffwechselversagen bei tief bewußtlosen Patienten.

Von den 2,5-3% der bundesdeutschen Diabetiker (35, 83, 101, 108, 171, 184, 188, 189, 194) haben ca. 0,25-0,3% einen Typ I- und 2,25-2,7% einen Typ II Diabetes (83, 108, 127, 129, 131, 172, 188).

In den USA gab es 1982 0,23% Patienten (500.000 F.) mit einem Typ I- und 2,4% mit einem Typ II Diabetes (5,2 Mio. Pat.) (78, 194).

Die früher gebräuchlichen Bezeichnungen des jugendlichen und Erwachsenen- bzw. Altersdiabetes ist 1980 von der WHO (203) durch die Begriffe Typ I und Typ II-Diabetes abgelöst worden.

Die WHO-Nomenklatur ist aber insofern nicht ganz unproblematisch, als viele Typ II Zuckerkrankte, die bei Diabetesmanifestation insulinunabhängig waren, im Verlauf der Erkrankung insulinabhängig und somit zu Typ I Diabetikern werden. Andererseits kann bei Typ I Zuckerkranken zu Krankheitsbeginn in einer sog. Remissionsphase eine Insulinunabhängigkeit beobachtet werden.

Aufgrund dieser Problematik haben einige Autoren (105, 132, 162, 172, 179, 180) entsprechend neueren Forschungsergebnissen eine neue D.m.-Klassifikation gefordert. Diesem Umstand haben wir mit einer erweiterten WHO-Definition Rechnung getragen (vgl. 2.3 S. 4).

Wir fanden unter unseren Komakranken 32% Typ I- und 68% Typ II Diabetiker. Unser D.m. Typ-Verhältnis von 1:2 gegenüber dem der diabetischen Gesamtpopulation von 1:8-10 zeigt, daß das Komarisiko der Typ I Diabetiker 4-5mal größer ist (vgl. a. bei 5 S. 347).

Auch Panzram (127, 131, 134) stellte in seiner epidemiologischen Studie von 1970/1971 bei jugendlichen stoffwechsellabilen Zuckerkranken bis zu einem Alter von 39 J. eine 4-7fach größere Komagefährdung fest als bei Diabetikern in höheren Altersklassen. Er widerlegte damit andere klinische Statistiken, die für die meist älteren Typ II Diabetiker ein höheres Komarisiko konstatierten und bewies, daß das häufigere Komavorkommen dieser Patienten morbiditätsbedingt und nicht Ausdruck einer größeren Komagefährdung ist.

In Bestätigung dessen fanden wir bei unseren Typ I Diabetikern 2,5fach häufiger Wiederholungskomata als bei den Typ II Zuckerkranken (vgl. a. 3.1.5 S. 14 und Abb. 13 S. 15).

4.1.1.2 Verlauf

Unabhängig davon, ob die Betrachtung eines nur 9-j. Zeitraumes für grundsätzliche Aussagen sinnvoll erscheint, ergeben sich daraus jedoch nützliche Informationen zur Charakterisierung unseres diabetischen Gesamtkollektives.

Im beobachteten Zeitraum stiegen die diabetischen Stoffwechselentgleisungen um 6% an. Diese Zuwachsrate ist sicherlich noch höher zu veranschlagen, da nur bis zum August 1981 Komafälle erfaßt wurden. Außerdem standen zu diesem Zeitpunkt noch einige in Frage kommende Krankenunterlagen aus den Vormonaten wegen Bearbeitung nicht zur Verfügung.

Die Zunahme der Komaepisoden ist v.a. auf eine Steigerung im letzten Zeitabschnitt zurückzuführen. Dort stiegen die Komata nach einer 10%igen Abnahme wieder um 16% an.

Bei der Betrachtung des Komatiefenverlaufes steht einer 14%igen Zunahme der Präkomata eine 8%ige Abnahme der Vollkomata gegenüber.

Bei den D.m. Typen nahmen die Komafälle der Typ I Diabetiker um 16% zu, während die Anzahl der Typ II Zuckerkranken konstant blieb. Die Zunahme der Präkomata und Typ I Diabetiker, sowie die Senkung des Durchschnittsalters (-10 J.) muß im Zusammenhang mit dem schon oben erwähnten Wandel in der Bevölkerungsstruktur von München-Neuperlach gesehen werden (vgl. 4.1.1.1 S. 39).

4.1.1.3 Untersuchte Kriterien

Alter

Vom Gesamtkollektiv waren je 1/5 der Patienten zwischen 10-40 und 40-60 J. und 3/5 älter als 60 J. alt (vgl. 3.1.3.1 S. 10 und Abb. 8 S. 11).

Die Männer waren durchschnittlich 8 J. jünger als die Frauen.

Während es zwischen den Prä- und Vollkomatösen keinen signifikanten Altersunterschied gab, waren die Typ II Diabetiker (72,4 J.) durchschnittlich fast doppelt so alt wie die Typ I Diabetiker (38,2 J.) (Abb. 7 S. 10).

Komatiefe

Die Prä-/Vollkomarelation betrug bei den Männern 1:1 und den Frauen 2:1.

Die Typ I Diabetiker hatten 10% weniger Vollkomata als die Typ II Zuckerkranken. Gründe dafür sind eine längere Krankheitskenntnis und ein geschickterer Umgang mit der akuten Stoffwechselkrise. Die Typ I Diabetiker kannten ihre Zuckerkrankheit 1/3 länger (+3,2 J., vgl. Abb. 7 S. 10), hatten mehr als doppelt so häufig ein Wiederholungskoma (Abb. 13 S. 15) und reagierten deshalb schneller und adäquater auf die diabetische Krisensituation, so daß sie seltener ein Vollkoma bekamen.

D.m. Typen

Unsere D.m. Typen unterschieden sich aufgrund folgender Eigenschaften:

Die Typ I Diabetiker hatten fast ausschließlich Ketoazidosen (90%), zur Hälfte Untergewicht, neben der obligatorischen Insulintherapie 9,5% Manifestationskomata und 7,5% unsachgemäße Tablettenbehandlungen sowie einen signifikant höheren Blutzuckerspiegel (+84 mg%) als die Typ II Diabetiker.

Diese machten jeweils 90% der hyperosmolaren und laktazidotischen Komata aus und verteilten sich gleichmäßig auf die Gewichtsgruppen; mehr als die Hälfte wurde mit Tabletten und nur 1/4 mit Insulin behandelt; 13% hatten Manifestationskomata und 7% eine Diät; ihr Laktat-Durchschnittswert lag signi-

fikant über dem der Typ I Diabetiker (+2,7 mmol/l).

Da sich bei der Literaturdurchsicht keine Arbeiten über die neudefinierten WHO-D.m. Typen fanden, ergaben sich keine Vergleichsmöglichkeiten.

D.m. Dauer

Mit der gestiegenen Lebenserwartung ergibt sich auch eine längere D.m. Dauer; sie betrug für unsere Patienten durchschnittlich 10,2 J.

Ein Vergleich mit 2 weiteren Arbeiten aus verschiedenen Zeiträumen macht diese Verschiebung zu längeren Krankheitsverläufen deutlich.

Roßbach (155) ermittelte von 1945-69 17% Patienten mit einer 10-20-j. und nur 6% mit einer über 20-j. D.m. Dauer. Lotz et al. (111) fanden von 1959-66 22% Diabetiker mit einem 10-20-j. und 11% mit einem länger als 20-j. Diabetes. Unter unseren Komapatienten registrierten wir 25% Diabetiker mit einem 10-20-j. und 13% mit einem über 20-j. Krankheitsverlauf.

Im Schrifttum (5, 14, 18, 26, 31, 40, 51, 52, 59, 65, 66, 79, 91, 98, 109, 111, 124, 127-129, 131, 134, 136-138, 140-143, 146, 147, 155, 163, 177, 182, 183, 195, 199) werden die Manifestationskomata mit 20-38% angegeben, wobei die niedrigsten Werte von Irsigler, Kaspar (91) und Beigelmann (18) und die höchsten von Panzram, Pense (129, 134) und Schneider, Winckler (176) stammen. Im letzten Jahrzehnt sanken die Manifestationskomata trotz steigender Diabetesmorbidity. So wiesen Panzram und Pense nach einer Zunahme der Initialkomata (1954-61 20%, 1962-69 46%) (138) durch weitere Studien (128, 129, 131, 134) nach, daß diese durch wiederholte Reihenuntersuchungen auf 35,4% bzw. 37,5% gesenkt werden konnten.

Als Erklärung für unsere erheblich geringere Anzahl Manifestationskomata (12%) fanden wir im beobachteten Zeitraum eine 55%ige Abnahme dieser Fälle (von 9 auf 5 Pat.), eine gleichzeitige Senkung des Durchschnittsalters um 10 J. (vgl. Abb. 5 S. 9) und eine 16%ige Zunahme der Typ I Diabetiker (vgl. Abb. 6 S. 9). Ein Zusammenhang damit besteht insofern, als die meist jüngeren Typ I Diabetiker in viel geringerem Umfang Manifestationskomata bekommen.

Zum anderen liegt die Vermutung nahe, daß sich folgende Faktoren positiv auf die Entwicklung ausgewirkt haben:

Seit den 70er Jahren von den Münchener Apotheken zweimal jährlich mittels Uringlykose-Teststäbchen durchgeführte D.m. Früherkennungsaktion, allgemein intensivere medizinisch-technische Betreuung (vgl. gestiegene Laborleistungen), verbesserte Ärzteversorgung (München hat die höchste Ärztedichte der Welt), größeres Gesundheitsbewußtsein in der Bevölkerung verbunden mit einem stär-

keren Interesse an Gesundheitsfragen, dem die Medien durch ein vermehrtes Angebot an solchen Themen Rechnung tragen.

Komahäufigkeit

In der Literatur fanden sich nur bei Roßbach (155) Angaben über die Häufigkeit früherer Komata (19%). Beim Vergleich mit dieser Arbeit stellten wir für unsere Komapatienten 12% mehr Wiederholungskomata fest (vgl. Abb. 13 S. 15). Dabei gab es bei den Komatiefen unserer Patienten mit Mehrfachkomata keine Unterschiede; die Typ I Diabetiker waren mehr als doppelt so oft betroffen wie die Typ II Zuckerkranken und die Insulinspritzenden Komapatienten dreifach so stark gefährdet wie solche, die Tabletten einnahmen (Abb. 13 S. 15).

Gewicht

Die Untergewichtigen bildeten die größte Gruppe (42%); etwa die Hälfte von ihnen hatten ein Vollkoma (49%) und zum wiederholten Mal eine Stoffwechselentgleisung (46%). In dieser Gruppe fanden sich auch die meisten Patienten mit Insulinbehandlungen (56%) und einer länger als 10-j. D.m. Anamnese (47%), die wenigsten mit einer alleinigen Diät (1,4%) und einem Initialkoma (4%) und die höchsten Blutzucker-Durchschnittswerte (vgl. Abb. 14 u. 15 S. 16 u. 17).

Die Normalgewichtigen (32%) hatten die niedrigsten Blutzucker- und Osmolaritäts-Durchschnittswerte, die wenigsten Vollkomata und zusammen mit den Übergewichtigen die meisten diätetisch eingestellten Patienten.

Die Übergewichtigen (26%) hatten das höchste Durchschnittsalter, die kürzeste Krankheitsdauer, die meisten Typ II Diabetiker und Manifestationskomata, die wenigsten Insulintherapien und die höchsten Laktat-Durchschnittswerte.

In einer retrospektiven Untersuchung hat Petzoldt (140) u.a. auch die Bedeutung der D.m. Dauer auf das Gewichtsverhalten der Diabetiker untersucht. Dabei fand er 1 Jahr vor dem Krankheitsbeginn bei 90% der zukünftigen Diabetiker ein Übergewicht. Bis zum Manifestationszeitpunkt verringerte sich der Anteil der Übergewichtigen um ca. 5% und nahm mit zunehmender Krankheitsdauer nochmals um 5% ab.

Gegenüber dem Gesamtkollektiv registrierte Petzoldt bei den D.m. Typen ein unterschiedliches Gewichtsverhalten. Da 80% seines Gesamtkollektives - wie auch bei Reill, Konietzko (150) - Typ II Diabetiker waren, glich dieser Gewichtsverlauf dem des Gesamtkollektives. Die Übergewichtshäufigkeit der Typ I Diabetiker nahm in dem Jahr vor Ausbruch der Krankheit um 19% ab und in den folgenden 15 J. wieder um 27% zu.

Für unser Gesamtkollektiv konnten wir ebenfalls eine stetige Reduzierung der Übergewichtsfrequenz feststellen. Im Unterschied zu Petzoldt fanden wir jedoch in den ersten 15 J. mit 55% pro 5-Jahres-Abschnitt eine wesentlich stärkere Senkung des Übergewichtanteiles. Danach blieb die Übergewichtsfrequenz nach einem leichten Anstieg (+5%) bei 15% konstant (vgl. Abb. 16 S. 18). Eine gegenläufige Tendenz der Übergewichtshäufigkeiten wie sie Petzoldt zwischen Typ I- und Typ II Diabetikern fand, konnten wir nicht nachweisen. Bei unseren Typ I Zuckerkranken nahm die 20%ige Übergewichtshäufigkeit zu Krankheitsbeginn nach 15 J. bis auf 6% ab und kehrte nach noch längerer Krankheit auf den Ausgangswert zurück. Die Typ II Diabetiker hatten bei Krankheitsausbruch zu 80% Übergewicht (s.a. bei 96, 122). In den ersten 15 J. war eine starke (bis auf 20%) und im weiteren Krankheitsverlauf nur noch geringe Abnahme der Übergewichtsfrequenz (bis auf 10%) zu verzeichnen (vgl. Abb. 16 S. 18).

Vorbehandlung

In der Literatur (107, 125, 138, 146, 169) schwanken die Angaben über die Verteilung der Vorbehandlungen für Insulinspritzende Diabetiker zwischen 33%-60%, für tabletteneinnehmende Zuckerkranken zw. 8-25% und für diätetisch eingestellte Patienten zw. 3-12%.

Während unser Anteil Insulinbehandelter (44%) und diätetisch (5%) eingestellter Diabetiker im unteren Bereich der Vergleichsstudien liegt, fanden wir mehr Kranke mit einer Tablettentherapie (39%) (vgl. Abb. 17 S. 19).

Die hohen Angaben für die Insulintherapie stammen von älteren Statistiken, deren Untersuchungszeiträume bis in die Zeit vor den SuH-Antidiabetika hineinreichen. Nach Einsatz der besser verträglichen Biguanide - ohne die viele der sog. Sekundärversager auf Insulin umgestellt worden wären - nahmen die Insulinbehandlungen weiter ab. Trotz des starken Anstieges der Tablettenbehandlungen dominierten unter den Komapatienten aber immer noch die Insulintherapien. Die Gründe dafür sind die schon oben erwähnte größere Stoffwechsellabilität und Komplikation der Typ I Diabetiker und die durch die höhere Lebenserwartung zunehmende Zahl von Diabetikern, die aufgrund einer stark fortgeschrittenen Insulininsuffizienz nicht mehr zufriedenstellend mit oralen Antidiabetika eingestellt werden können. Auch für die Abnahme der alleinigen Diät kann als Ursache die letztgenannte Gruppe der älteren Diabetiker genannt werden.

In welchem Umfang die mangelnde Compliance der zunehmend älter werdenden Typ II Diabetiker und der damit verbundene vermehrte Einsatz oraler Antidia-

betika zur Reduzierung der alleinigen Diät beigetragen hat, ist nicht sicher zu beurteilen.

Laborparameter

Beim Literaturvergleich der Blutzucker-Durchschnittswerte fällt im Laufe der Jahre ein Anstieg auf.

In den 30er und 40er Jahren lagen diese bei 520–580 mg% (146, 152, 155, 169, 205), in den 50er bis Mitte der 60er schon bei 650–700 mg% (18, 77, 84, 91, 111, 138, 146, 167, 169) und Ende der 70er Jahre bei über 700 mg% (25–27, 91, 124, 169, 174, 185).

Grenzt man in unserer Untersuchung die Laktazidosen aus, die in den Vergleichsstudien nicht mit einbezogen wurden, so fanden wir mit 690 mg% einen mit neueren Arbeiten vergleichbaren Blutzucker-Durchschnittswert (18, 77, 111, 146, 167, 185).

Ähnlich wie andere Autoren mit 27–35% (84, 107, 111, 139, 179) registrierten wir 30% Patienten mit einem Blutzucker von über 750 mg%; einige Verfasser geben 37–43% an (77, 167, 169).

Für den Blutzuckeranstieg bei den diabetischen Komapatienten können folgende Gründe angeführt werden:

- Medikamenten-Besorgungsschwierigkeiten während und nach dem 2. Weltkrieg;
- wirtschaftlicher Aufschwung in den 50er und 60er Jahren (sog. Wirtschaftswunderjahre), in denen die Manifestationseinflüsse durch Überernährung, Bewegungsmangel und Streßzunahme verstärkt wurden;
- Einführung der oralen Antidiabetika mit Vernachlässigung der Diabetesdiät und einer bestimmten, auf die Besonderheiten der Erkrankung abgestimmten Lebensweise;
- Erstbeschreibung und Definition des mit höheren Blutzuckerwerten belasteten hyperosmolaren Komas und vermehrte Diagnosestellung dieser Komaart;
- Durch bessere quantitative und qualitative medizinische Betreuung sowie zunehmenden Wohlstand in den 70er Jahren Steigerung der Lebenserwartung mit nachfolgend vermehrtem Aufkommen von Manifestationskomata und hyperosmolaren Stoffwechselkrisen.

Bei den Komatiefen hatten die Vollkomatösen signifikant höhere Blutzucker- (+152 mg%) und Osmolarität-Durchschnittswerte (+27 mosmol/l) sowie einen höheren Prozentsatz an Patienten mit einem Blutzucker von über 750 mg% (+28%) und einer Osmolarität von über 350 mosmol/l (+33%) (vgl. 3.1.3.8 S. 20 und Abb. 20 u. 22 S. 22 u. 24).

Untersuchungen von Arleff, Carrol (7, 8) und Fulop et al. (69) ergaben, daß der Grad der Bewußtseinsstörung diabetischer Komapatienten weniger mit der Blutzuckerhöhe als mit dem Ausmaß der Osmolarität korreliert.

Bei den D.m. Typen unterschieden sich unsere Typ I- von den Typ II Diabetikern durch einen signifikant höheren Blutzucker (+85 mg%) und einen größeren Anteil an Patienten mit Glykosewerten von über 750 mg% (+6%).

In den Vorbehandlungsgruppen hatten die diätetisch eingestellten Komakranken und die Manifestationsdiabetiker die höchsten (780 bzw. 775 mg%) und Patienten mit einer Tablettenbehandlung die niedrigsten Blutzuckerdurchschnittswerte (595 mg%). Die insulinspritzenden Komakranken hatten einen signifikant höheren Blutzucker (+95 mg%) als die tabletteneinnehmenden und die mit Tabletten und Insulinkombinationen Behandelten einen signifikant niedrigeren (-200 mg% bzw. -55 mg%) als die mit Monotherapien Therapierten.

Unter den Osmolaritätswerten der Vorbehandlungsgruppen war nur der Durchschnittswert der diätetisch eingestellten Diabetiker signifikant erhöht (+20 mosmol/l); er setzte sich zu 75% aus den für das hyperosmolare Koma überdurchschnittlichen Werten zusammen.

In der Literatur fanden sich nur bei Berger et al. Angaben über Osmolaritätsdurchschnittswerte (25, 26). Entsprechend einem 13% geringeren Anteil hyperosmolarer Komata (24%), ermittelten wir gegenüber dieser Studie einen um 10 mosmol/l niedrigeren Durchschnittswert (347 mosmol). Insgesamt hatten 36% unserer Patienten eine Osmolarität von mehr als 350 mosmol/l.

Außer den Laktazidosepatienten wiesen nur die mit SuH/Bg behandelten Diabetiker, die zu 42% ein laktazidotisches Koma hatten, einen signifikant erhöhten Laktatdurchschnittswert auf.

4.1.2 Komaformen

4.1.2.1 Patientengut

68% unserer Patienten hatten eine Ketoazidose, 24% ein hyperosmolares Koma und 8% eine Laktazidose (vgl. Abb. 2 S. 7). Das Verhältnis hyperosmolares/ketoazidotisches Koma betrug 1:3 und das laktazidotische/ketoazidotische 1:9.

In der Literatur wird ein hyperosmolares/ketoazidotisches Komaverhältnis von 1:2-14 angegeben (5, 10, 11, 14, 25-27, 91, 95, 97, 98, 108, 123, 128, 129, 134, 140, 141, 146, 155, 174, 177, 182, 183, 195). Panzram (129), Prachar (146)

und Meskó, Jávör (123) fanden mit 1:4 (20:80%) ein ähnliches Verhältnis wie wir, während andere Autoren mit ca. 1:6 (15:85%) eine geringere (5, 10, 11, 14, 95, 140, 141, 155, 177, 182, 183) und Berger et al. (25-27) sowie Wagner (195) mit ca. 1:2 (30 bzw. 37% : 70 bzw. 63%) eine größere Anzahl hyperosmolarer Komata ermittelten.

Die niedrigen Angaben stammen von Studien mit geringen Fallzahlen aus der Zeit kurz nach der Erstbeschreibung durch Sament und Schwartz. Danach hat das hyperosmolare Koma durch vermehrte Diagnosestellung und erhöhte Inzidenz wegen der gestiegenen Lebenserwartung ständig an Bedeutung zugenommen. Die klinisch wichtigste Bedeutung besitzt jedoch nach wie vor die ketoazidotische Stoffwechselkrise.

Nach Panzrams epidemiologischen Studien hatten 2-2,5% der Erfurter Bevölkerung einen Diabetes mellitus (127-129, 131, 134). Von den 0,4% Zuckerkranken mit einem Coma diabeticum erlitten 0,33% ein ketoazidotisches und 0,07% ein hyperosmolares Koma.

1970/71 bekamen 0,65% der Erfurter Zuckerkranken ein diabetisches Koma; 0,55% ein ketoazidotisches und 0,1% ein hyperosmolares.

1973/74 erlitten 0,2% dieser Zuckerkranken eine diabetische Stoffwechselerkrankung; 0,16% eine ketoazidotische und 0,04% eine hyperosmolare.

Über die Häufigkeit der Laktazidosen können aufgrund fehlender epidemiologischer Untersuchungen keine genauen Angaben gemacht werden.

In zwei Münchener Kliniken (städt. Krh. Schwabing und Klinikum Großhadern) wurden 1976/77 1 Laktazidose auf 2000-2400 aufgenommene Patienten beobachtet (202, 204).

Nach Ermittlungen von Berger, Amrein (24) wurde von 1968-76 in Frankreich unter 157.000 Patienten mit einer Biduanidtherapie 86 und in der Schweiz von 1972-76 unter 98.000 biguanidbehandelten 42 Laktazidosen gefunden. Aus diesen Angaben errechnet sich - bezogen auf die Biguanidtherapien - eine Laktazidoseinzidenz von 0,4-0,5%.

Nach Angaben der Hersteller wurden im Januar 1977 in der BRD schätzungsweise 300.000 Patienten mit Biguaniden behandelt. Legt man nach Panzram (127, 129) auch für die BRD eine Diabetikerfrequenz von 2,5% zugrunde, so nahm von den 1,5 Mio. bundesdeutschen Zuckerkranken zu diesem Zeitpunkt ca. jeder 5. Biguanide.

4.1.2.2 Verlauf

Der Anstieg der diabetischen Komafälle ist durch die starke Zunahme der

Ketoazidosen (+23%) im letzten Beobachtungszeitraum bedingt (vgl. Abb. 3 u. 4 S. 8). Sie ist v.a. auf den Zuzug junger Familien zurückzuführen, der sich in einer Abnahme des Durchschnittsalters (-10 J.) und der Zunahme der Typ I Diabetiker (+16%) bemerkbar machte (vgl. Abb. 5 u. 6 S. 9). Die Frequenz der hyperosmolaren Komata blieb in etwa konstant und die der laktazidotischen nahm aufgrund des Verbotes von Phen- und Buformin (1978) von 46% auf 7,5% ab.

4.1.2.3 Untersuchte Kriterien

Alter

In Übereinstimmung mit der Literatur (5, 26, 27, 59, 64, 91, 107, 108, 115, 123, 140, 141, 146, 152, 155, 171, 177, 182, 183, 195, 196) fanden auch wir für die verschiedenen Komaformen ein jeweils charakteristisches Patientenalter.

Wegen ihres hohen Typ I Diabetikeranteiles (41%) waren unsere ketoazidotischen Patienten am jüngsten. Die hyperosmolaren und laktazidotischen Kranken, die fast ausschließlich dem D.m. Typ II angehörten (88 bzw. 92%), waren 13 bzw. 15 J. älter als die ketoazidotischen (vgl. Abb. 7 S. 10).

Das Durchschnittsalter unserer Ketoazidosepatienten fällt gegenüber den anderen Statistiken des gleichen Zeitraumes (26, 27, 91, 123, 146, 167, 195, 196) um 6-19 J. höher aus. Der Grund ist, wie schon oben erwähnt, in der fehlenden pädiatrischen Abteilung unserer Klinik und der stationären Komabehandlung von nur 3 jugendlichen Typ I Diabetikern zu suchen (vgl. a. 4.1.1.1 S. 39).

Auch in der Literatur (26, 32, 107, 124, 125, 128, 131, 138, 146, 151) läßt sich mit zunehmender Lebenserwartung ein Anstieg des ketoazidotischen Durchschnittsalters feststellen; dieses lag 1978 durchschnittlich ca. 15-20 J. höher als 1930.

Unsere hyperosmolaren Komakranken (70,2 J.) waren mit denen neuerer Studien (26, 27, 91, 104, 146, 174, 195) in etwa gleichaltrig. Auch für diese Komaform ist aus der Vergleichsliteratur (26, 27, 36, 76, 91, 92, 104, 108, 110, 116, 135, 140, 141, 146, 154, 155, 174, 177, 182, 183, 185, 195) von 1950-1983 eine ständige Steigerung des Durchschnittsalters ersichtlich; sie betrug im angegebenen Zeitraum ca. 15-20 J.

Für die Laktazidosen fanden wir ein ähnliches mittleres Alter (72,3 J.) wie andere Autoren (24, 28, 112, 201), deren Durchschnittswerte im oberen Bereich der Literaturangaben (4, 12, 24, 28, 112-114, 190, 201, 202, 204) liegen (58-73 J.).

Durch Altersaufteilung nach Dekaden werden die charakteristischen Altersklassen der Komaformen und der Anteil der Patienten über 50 J. deutlich (vgl. Abb. 8 u. 9 S. 11).

Die Auswertung unserer Ketoazidosen ergab zw. 20–70 J. eine gleichmäßige Patientenverteilung von ca. 12% und zw. 70–80 J. einen Anstieg auf das Doppelte. 63% unserer Ketoazidosekranken waren über 50 J. alt.

Bei einigen Verfassern (61, 146, 155, 167) findet man ketoazidotische Patienten vermehrt in den Altersstufen zw. 10–30 J. und 40–60 J., wobei 35–40% dieser Komakranken ein Alter von mehr als 50 J. haben. Bei Schneider, Winckler (176) betrug der Anteil dieser Patienten 56% und bei Landers (107) sogar 73%.

Beim hyperosmolaren Koma beobachteten einige Autoren (140, 141, 155, 177, 182, 183, 185) ein häufigeres Vorkommen ab dem 50., andere (36, 91, 92, 104, 116, 146) und wir dagegen erst ab dem 60. Lj. Ebenso wie bei Khardori, Soler (104) lag unser Anteil an über 60-Jährigen mit 77% höher als bei anderen Autoren (36, 91, 92, 106, 140, 141, 146, 155, 177, 182, 183), die nur 53–67% fanden.

In der Literaturübersicht von Luft et al. (113) und einer Zusammenstellung anderer Arbeiten (28, 34, 37, 38, 100, 201, 202, 204) treten Laktazidosen ab dem 60. und bei unserer sowie anderen Untersuchungen (24, 100, 201) erst ab dem 70. Lj. häufiger auf. Wie auch bei anderen Autoren (24, 28, 112, 113, 190, 201, 204) waren mehr als 3/4 unserer Laktazidosepatienten (85%) älter als 60 J.

Komatiefen

Während die Prä-/Vollkomarelation unserer ketoazidotischen und hyperosmolaren Komata (2:1) dem des Gesamtkollektives glich, betrug die der Laktazidosen ca. 1:1 (vgl. Abb. 10 S. 12).

Unsere Angaben über die ketoazidotischen Komatiefen stimmen mit denen anderer Autoren (40, 79, 123, 169, 176) überein, die 60–65% Prä- und 35–40% Vollkomata ermittelten. Landers (107) fand ein fast ausgeglichenes und andere Verfasser (140, 141, 155, 177, 182, 183) ein dem unseren umgekehrtes Prä-/Vollkomaverhältnis (1:2).

Vergleichbar mit anderen Untersuchern (104, 140, 141, 155, 177, 182, 183) (64–71%) fanden wir bei 65% unserer hyperosmolaren Komakranken nur leichte Bewußtseinsstörungen. Mantz et al. (116) und Schmitt, Höhler (174) fanden sogar 70 bzw. 82% Präkomata, während es bei Meskó, Jávör (123) und Rosenthal (154) eine ausgeglichene Komatiefenverteilung gab.

Für die Laktazidosen wurden unterschiedliche Komatiefenrelationen angegeben (25-62% Prä-, 38-75% Vollkomata). Der Durchschnittswert der uns bekannten Literatur (5, 24, 28, 34, 37, 38, 100, 112, 113, 190, 202, 204) lag bei 54% Prä- und 46% Vollkomata. Bei unseren Laktazidosen dominierten bei einem umgekehrten Verhältnis die vollkomatösen Stoffwechselentgleisungen. Aus den vorgenannten Betrachtungen ist für die einzelnen Komaformen keine Bevorzugung einer bestimmten Komatiefe ersichtlich.

D.m. Typ

Entsprechend der Komaform fanden wir für jede Komaart eine charakteristische D.m. Typ Verteilung.

Unsere Ketoazidosepatienten hatten die meisten und die Laktazidose- die wenigsten Typ I Diabetiker (vgl. Abb. 10 S. 12). Bei den ketoazidotischen Komata fanden sich 3,5fach so viele Typ I Diabetiker wie bei den hyperosmolaren und 5fach so viele wie bei den laktazidotischen. Das Typ I/II Verhältnis betrug beim ketoazidotischen Koma ca. 1:1,5, beim hyperosmolaren 1:7,5 und beim laktazidotischen 1:11,5.

Bezogen auf die D.m. Typen ergab sich folgende Komaformenverteilung: Die Typ I Diabetiker hatten fast ausschließlich Ketoazidosen (89%), nur einige hyperosmolare Komata (9%) bzw. eine Laktazidose (2%). Die Typ II Diabetiker bekamen weniger Ketoazidosen (59%) und mehr hyperosmolare (31%) und laktazidotische Stoffwechselstörungen (10%).

D.m. Dauer

Die durchschnittliche D.m. Dauer der einzelnen Komaformen wird maßgeblich durch deren Anteil an Erstmanifestationen bestimmt.

So hatten unsere Laktazidosepatienten, die keine Initialkomata erlitten, die längste, die Ketoazidose- mit einem kleinen Anteil neuentdeckter Diabetiker eine mittlere und die hyperosmolaren Koma- mit einem großen Prozentsatz an Manifestationskomata die kürzeste Krankheitsdauer (vgl. Abb. 7 S. 10 u. Abb. 12 S. 14).

Für einen entsprechenden D.m. Dauervergleich fanden wir in der Literatur nur Angaben über Manifestationskomata.

Während wir für unsere Ketoazidosen (9%) einen etwa gleich großen Manifestationsanteil ermittelten wie Mésko, Jávör (123) (7,5%), fanden Beigelmann (18) und Root et al. (152) 15 bzw. 13%, Prachar (146) 19% und Landers (107) sogar 34% Initialkomata.

Bei unseren hyperosmolaren Komapatienten manifestierte sich der Diabetes in 25% mit einer Stoffwechselentgleisung. Andere Autoren geben mit 30-43% einen größeren Anteil an (6, 8, 36, 73, 91, 92, 123, 146, 176).

Die Gründe für unsere niedrigeren Werte wurden schon oben bei der Diskussion des Gesamtkollektives dargelegt (s. 4.1.1.3 D.m. Dauer S. 43).

Komahäufigkeit

Bei unseren Ketoazidosen und Laktazidosen hatte ca. jeder 3. und bei den hyperosmolaren Komata nur jeder 7. Diabetiker schon früher einmal eine Stoffwechselentgleisung (vgl. Abb. 13 S. 15).

In der Literatur konnten wir nur für die Ketoazidosen Angaben über die Komahäufigkeit finden.

Mit 31% hatten wir ähnlich viele Wiederholungskomata wie Soler et al. (167) (30%) und doppelt so viele wie andere Autoren (15%) (40, 61, 81). Sachsse, Petrides (159) fanden mit 40% eine größere und Landers (107) mit 20% eine kleinere Anzahl Manifestationskomata.

Die Ursache für die häufigen Wiederholungskomata unserer ketoazidotischen Patienten ist im labilen Stoffwechsel und in der dadurch bedingten Komadisposition der meist jüngeren und insulinspritzenden Typ I Diabetiker zu suchen, die bei dieser Komaart einen besonders großen Anteil ausmachen (41%).

Auch Panzram ermittelte für juvenile und insulinspritzende Diabetiker sowie für Patienten mit Tablettenkombinationstherapien ein erheblich größeres Komarisiko (4-8fach) als für ältere Zuckerkrankte und solche mit anderen Vorbehandlungsarten (127, 129, 131, 134, 139).

Unsere hyperosmolaren Komapatienten hatten nur halb so viele Mehrfachkomata wie die Ketoazidose- und Laktazidosekranken. Diese niedrige Komagefährdung entsprach einerseits der geringen Repräsentation an Typ I Diabetikern (8%) und Patienten mit Insulinbehandlung (25%) und andererseits dem hohen Anteil an Manifestationsdiabetikern (25%), rein diätetisch (15%) und mit SuH-Monotherapie eingestellten Zuckerkranken (33%), die im allgemeinen stabile Stoffwechselverhältnisse aufweisen.

Bei den Laktazidosen sind die besonders lange Krankheitsdauer (13,6 J.; 46% > 10 J.) und die fast ausschließlich vorkommenden SuH/Bg-Behandlungen (85%) bei diabetischen Problempatienten für die hohe Frequenz früherer Komata verantwortlich.

Gewicht

Bei der Gewichtsanalyse fiel für das ketoazidotische und hyperosmolare Koma

eine ähnliche Verteilung wie für das Gesamtkollektiv auf.

Die Laktazidosen hatten dagegen 12% mehr Über- und 9% weniger Normalgewichtige (vgl. Abb. 14 S. 16).

Für die große Gruppe der Untergewichtigen bei allen drei Komaformen gibt es verschiedene Hintergründe.

Bei den Ketoazidosepatienten sind dafür die relativ große Anzahl von Patienten mit einem Alter < 50 J. (37%), einer D.m. Dauer > 10 J. (36%) sowie die vielen Wiederholungskomata (37%) und Insulinbehandlungen (54%) verantwortlich.

Das Untergewicht der hyperosmolaren Komakranken ist v. a. auf den großen Volumenverlust zurückzuführen, der durch die osmodiuretische Wirkung der Hyperglykämie und Hyperosmolarität zustande kommt. Nach Althoff et al. (5) ist dabei der durchschnittliche Volumenverlust mit 9 l – das entspricht etwa 25% der Körperflüssigkeit – mehr als doppelt so hoch wie bei der Ketoazidose. Zusätzliche Inappetenz, Emesis und Diarrhoe, sowie die durchschnittlich ca. 12 Tage dauernde Komaanbahnung (5) tragen ebenfalls zum starken Gewichtsverlust bei.

Für die Laktazidosen spielen die lange D.m. Dauer, die häufigen Wiederholungskomata und die schlechte Diabetesereinstellung der fast ausschließlich SuH/Bg-behandelten Patienten eine wichtige Rolle für das Untergewicht.

Vorbehandlung

Für die Komaformen wurden folgende charakteristischen Prämedikationen gefunden (vgl. Abb. 17 S. 19).

Von den Ketoazidosepatienten spritzten mehr als die Hälfte Insulin (54%). Die hyperosmolaren Komakranken hatten dagegen nur 1/2 (25%) und die Laktazidosepatienten nur 1/3 so viele Insulinbehandlungen (15%).

Für die hyperosmolaren Komata waren die große Anzahl Manifestationskomata (25%) und Diätbehandlungen (15%) und für die Laktazidosen die vielen SuH/Bg-Therapien charakteristisch (77%).

Für einen Vergleich fanden wir nur bei Landers (107) und Prachar (146) eine auf die Komaformen bezogene Vorbehandlungsdifferenzierung.

Bei den Ketoazidosen ermittelte Landers 10% weniger und Prachar 10% mehr Insulinbehandlungen als wir (54%). Ebenso wie bei Prachar lag unser Anteil an ketoazidotischen Insulinbehandlungen doppelt so hoch wie bei den hyperosmolaren Komata (25%). Der Prozentsatz tabletteneinnehmender Patienten fiel bei Landers und Prachar (7 bzw. 9%) gegenüber unserem Ergebnis (35%) besonders niedrig aus, weil deren Beobachtungszeiträume bis weit in die Zeit vor den oralen Antidiabetika hineinreicht.

Unsere Auswertung von 93 biguanid-induzierten Laktazidosen aus der BRD (34, 37, 38, 100, 186, 190, 202, 204) und der Schweiz (24, 28) von 1970-77 ergab folgende Biguanidverteilung: 67% Buformin (62 F.), 31% Phenformin (29 F.) und 2% Metformin (2 F.).

Von den 93 Laktazidosen waren nur 31 Komafälle (28, 34, 37, 100, 202, 204) aufgrund genauerer Angaben weiter in Mono- und Kombinationstherapien unterscheidbar (s. Abb. 18 S. 21).

Von den 65% buformin-induzierten Laktazidosen nahmen 55% zusätzlich SuH-Präparate, und unter den 35% Phenforminbehandlungen gab es 23% Kombinationstherapien.

Für unsere durch Biguanide ausgelösten Laktazidosen fanden wir eine ähnliche Verteilung. Unter den 73% buformin-bedingten Laktazidosen gab es 64% Kombinationsbehandlungen und unter den 27% phenformin-verursachten Stoffwechselstörungen ausschließlich SuH/Bg-Therapien.

Nach der Internationalen Sammelstatistik von Luft et al. (113, 114) wurden 72% der laktazidotischen Patienten mit Phenformin (286 F.) und 28% mit Kombinationstherapien (105 F.) von Biguaniden mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt. Isnard, Lavieuville (93) fanden in Frankreich 86% phenformin- (74 F.) und 14% metformin-induzierte Laktazidosen (12 F.). Bei den letztgenannten beiden Arbeiten muß aber berücksichtigt werden, daß in den USA und Frankreich keine Buforminspezialitäten im Handel waren.

Da uns die deutschen Marktanteile der einzelnen Biguanide nicht bekannt sind, können wir keine Aussagen über die Laktazidosehäufigkeit und -Inzidenz der drei Biguanide - Phenformin, Buformin und Metformin - machen.

In der Schweiz lag nach Berger, Amrein (24) von 1972-77 die Laktazidose-Inzidenz unter den mit Biguaniden behandelten Diabetikern bei 0,43%. Das Risiko einer Laktazidose war dabei unter Phenformin 11,5mal und unter Buformin 8mal höher als unter Metformin. Dagegen ergab sich zwischen Phenformin und Buformin mit einem Faktor von 1,5 kein statistisch signifikanter Unterschied.

In Frankreich lag nach Isnard, Lavieuville (93) von 1968-76 die Laktazidose-Inzidenz bei 0,55%. Unter den mit Phenformin behandelten Patienten wurde 14mal sooft eine Laktazidose diagnostiziert wie unter den mit Metformin behandelten Diabetikern.

Laborparameter

Unter den verschiedenen Komaformen wiesen unsere Ketoazidosen mittlere Labordurchschnittswerte auf (s. Abb. 20 S. 22).

3/4 dieser Patienten hatten einen Blutzucker $< 750 \text{ mg\%}$, eine Osmolarität $< 350 \text{ mosmol/l}$ und ein Laktat $< 7,5 \text{ mmol/l}$ (s. Abb. 21 S. 23).

Mit einem Blutzucker von $650 \text{ mg\%}$ und einer Osmolarität von 340 mosmol/l lagen unsere Durchschnittswerte für diese Komaart im Rahmen der Literaturangaben, die für den Blutzucker Durchschnittswerte von $600\text{--}750 \text{ mg\%}$ (17, 18, 77, 146, 167, 174, 176, 185) und die Osmolarität $325\text{--}350 \text{ mosmol/l}$ angeben (18, 26, 27, 185).

Wie bei den Vergleichsarbeiten waren für unsere hyperosmolaren Komata die hohen Blutzucker- ($812 \text{ mg\%}$) und Osmolaritätsdurchschnittswerte (370 mosmol/l), sowie der große Patientenanteil mit einem Blutzucker $> 750 \text{ mg\%}$ (58%) und einer Osmolarität $> 350 \text{ mosmol/l}$ (65%) charakteristisch. In der Literatur wird für diese Komaform ein durchschnittlicher Blutzuckerwert von $800\text{--}1100 \text{ mg\%}$ (26, 27, 91, 92, 104, 116, 146, 154, 174, 185) und eine Osmolarität von $360\text{--}400 \text{ mosmol/l}$ angegeben (18, 26, 27, 91, 92, 104, 116, 154, 174, 185).

Unser Laktatdurchschnittswert (32 mmol/l) überstieg die Angaben anderer Autoren ($12\text{--}18,7 \text{ mmol/l}$) um das 1,5-2,5fache (4, 24, 28, 37, 112-114, 190, 201, 202, 204).

Vergleichbar mit anderen Untersuchungen (23-40%) fanden wir 31% laktazidotische Patienten mit einem Laktat $> 20 \text{ mmol/l}$ (4, 62, 201, 202). Bei einigen Verfassern lag der Prozentsatz dieser Patienten mit 10-17% etwas niedriger (28, 112, 190).

Der Grund für unsere hohen Laktatdurchschnittswerte ist in unserer strengen Laktazidosedefinition zu suchen, die ein solches Koma erst ab einem Laktatwert $> 7,5 \text{ mmol/l}$ annimmt. Andere Autoren setzen diesen Grenzwert schon bei 2 mmol/l (126, 201) bzw. $4\text{--}6 \text{ mmol/l}$ fest (4, 42, 164). Als weitere Ursachen können eine größere Anzahl vollkomatöser (54%) und älterer Patienten (85% $> 70 \text{ J.}$) und eine längere D.m. Durchschnittsdauer genannt werden (13,6 J.; 46% $> 10 \text{ J.}$).

4.2 Letalität

4.2.1 Gesamtkollektiv

Die z. T. stark differierenden Letalitätsangaben in der Literatur sind auf die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientengutes, die verschiedenen Unter-

suchungszeitpunkte und v.a. die uneinheitlichen Letalitätsdefinitionen zurückzuführen.

Bei den Letalitätsdefinitionen werden einerseits komaunabhängige Komplikationen berücksichtigt bzw. nicht berücksichtigt und andererseits unterschiedliche Zeiträume festgelegt, innerhalb derer ein Komatod als unmittelbare Folge der Stoffwechselstörung angenommen wird.

Da die Begriffsbestimmungen für die Gesamtlealität größtenteils einheitlich formuliert werden, geben manche Autoren nur diese an. Bei ihr werden ohne Beachtung der komaunabhängigen Komplikationen und Festlegung eines bestimmten Zeitraumes alle während des Klinikaufenthaltes verstorbenen diabetischen Komapatienten miteinbezogen. Einige Verfasser schränken diese Zeitspanne bis auf 7 (151, 169, 176) bzw. 12 Tage (59, 84, 124, 128, 134, 138) nach der Klinikaufnahme ein.

Im Gegensatz dazu wird die unmittelbare Komaletalität unterschiedlich definiert. Einige Arbeiten berücksichtigen ohne zeitliche Abgrenzung alle Patienten, die durch die Stoffwechselstörung selbst oder ihre unmittelbaren Folgen, d.h. ohne pathologisch-anatomisch erfaßbare und autopsisch gesicherte Befunde, verstarben (29, 59, 65, 66, 136, 152, 159, 167, 174). Andere Untersucher erfassen ohne Beachtung komaunabhängiger Faktoren alle Toten, die während der akuten Stoffwechselentgleisung ad exitum kamen und legen dabei keinen fixen Zeitpunkt fest (18, 142, 169). Verstarb ein Patient nach Überwindung der Krise, wurde dies als Tod aus anderer Ursache gewertet.

Wiederum andere Studien legten ebenfalls ohne Berücksichtigung komaunabhängiger Faktoren den Zeitraum für den Tod durch eine akute Stoffwechselkrise je nach Autor zw. 1-3 Tagen fest (18, 61, 97, 98, 104, 107, 111, 114).

Wie neuere Veröffentlichungen (26, 27, 140, 141, 155, 177, 182, 183) haben wir einen unmittelbaren Komatod nur unter Ausschluß von komaunabhängigen Komplikationen und innerhalb von 3 Tagen nach der Klinikaufnahme angenommen.

Trotz dieser unterschiedlichen Definitionen ist ein Vergleich mit anderen Studien wegen der Hinweise auf das Letalitätsrisiko bestimmter Gruppen nützlich. Dabei erscheint uns - wie auch anderen Autoren - nur die Beurteilung der Gesamt- und unmittelbaren Komaletalität sowie der Vergleich beider sinnvoll (5, 18, 26, 27, 59, 61, 65, 66, 97, 98, 107, 119, 124, 136, 138, 140, 141, 155, 159, 167, 169, 177, 182, 183).

Da uns die Zahl der Diabetiker, die im beobachteten Zeitraum an unserer Klinik behandelt wurden, nicht bekannt ist, kann über die komabedingte Letalität keine Aussage gemacht werden.

Nach Angaben der Literatur macht heute das Coma diabeticum nur noch 1% der Todesursachen bei Diabetikern aus (32, 45, 107, 111, 117, 127, 129, 134, 140, 141, 155, 173, 175, 177, 182, 183, 189).

In der retrospektiven Studie von Bradley (32) konnte die Komaletalität von 63,8% in der Vorinsulinnära (1898-1919) auf 1,1% in der Zeit von 1957-66 gesenkt werden. In Untersuchungen von Meyer (124, 125) und Gödel (74) ist der Komaanteil unter den Todesursachen der Diabetiker stetig von 30,3% (1944-47) bis auf 2,1% (1964-71) zurückgegangen.

In einer Vergleichsstudie stellten Pense et al. (138) bei 2,2% (1954-61) bzw. 1,5% (1962-69) Ihrer verstorbenen Zuckerkranken ein diabetisches Koma als Todesursache fest.

Panzram wies durch seine prospektiven Vergleichsstudien (1970/71 und 1973/74) nach, daß in Erfurt durch die Intensivierung von Präventivmaßnahmen der Komaanteil an den diabetischen Todesursachen von 1,7 auf 1,0% reduziert werden konnte (127-129, 131, 134).

Sachsse, Petrides (1954-66) (159) und Höpker (1935-48) (82) fanden bei ihren verstorbenen Diabetikern mit 1,2 bzw. 1,7% einen ähnlichen Anteil komabedingter Todesursachen. "Nach der in der DDR erstmals 1966 zusammengestellten Statistik betrug die Zahl der Todesfälle in verschiedenen Bezirken zwischen 0,4-4,6%, in Berlin 1,8% aller verstorbenen Diabetiker" (111 S. 245). Andere Autoren verzeichneten mit 2,4-8,6% einen z.T. erheblich höheren Prozentsatz diabetischer Komata unter den Todesursachen von Zuckerkranken (59, 133, 136, 181).

4.2.1.2 Patientengut

Im Schrifttum wird die Gesamltletalität der diabetischen Komata mit 22-46% angegeben (vgl. Abb. 33 u. Lit. 17, 23, 67, 115, 195).

Vergleichbar mit den retrospektiven Untersuchungen (22-33%) (21, 23, 26, 27, 67, 115, 123, 140, 141, 146, 155, 177, 182, 183, 195) fanden wir eine Gesamltletalität von 28%. In 2 neueren prospektiven Studien (127-129, 131, 134) ermittelte Panzram mit 32% (1970-71) und 30% (1973-74) ähnliche Ergebnisse.

Die Literaturangaben retrospektiver Arbeiten über die unmittelbare Komaletalität schwanken zw. 7-22% (vgl. Abb. 33 u. Lit. 67, 115).

Mit 12,6% lag unsere direkte Komasterblichkeit um mehr als die Hälfte unter der unserer Gesamltletalität und war mit anderen Untersuchungsergebnissen zu vergleichen, die zw. 9-12,5% lagen (26, 27, 123, 137-141, 155, 177, 182, 183). Bei den prospektiven Studien fanden Panzram und Pense 1970/71 (134) mit 21,7% eine 2fach höhere und Berger et al. 1974-78 (26, 27) mit 5,2% eine

Autor	Ort	Zeitraum	Komafälle	Gesamtetalität	Komaltetalität
Prachar et al. (146)	Wien-Lainz	1930-73	752	25,7%	
		31-40	40	20,0%	
		41-50	28	29,8%	
		51-60	58	31,2%	
		61-70	72	21,6%	
		71-73	29	26,6%	
Roßbach (155)	Frankfurt/a.M.	1945-59	472	24,8%	12,5%
		45-49	76	19,7%	13,2%
		50-54	117	34,2%	17,1%
		55-59	115	23,5%	12,2%
		60-65	90	26,7%	12,2%
		65-69	74	14,9%	5,4%
Pense, Panzram (137)	Erfurt	1954-60	100	45,0%	9,0%
Pense et al. (138, 139)	Erfurt	1954-69	193	45,6%	11,9%
		54-61	111	41,4%	
		62-69	82	51,2%	
Schmitt, Höhler (174)	Wuppertal-Elb.	1957-71	239	41,8%	
Lotz et al. (111)	Berlin-Kaulsdorf	1959-66	219		18,3%
Meskó, Jávör (123)	Szekszard/Ungarn	1966-72	37	21,6%	10,8%
Berger et al. (26, 27)	Basel	1968-78	163	21,5%	12,3%
		68-73	86	27,9%	18,6%
		74-78	77	14,3%	5,2%
Panzram (127-129, 134)	Erfurt	1970-74	225	31,6%	
		70/71	161	32,3%	21,7%
		73/74	64	29,7%	
eigene Untersuchung	München-Neuperl.	1973-81	167	28,1%	12,6%
Irsigler, Kaspar (91)	Wien-Lainz	1974-78	214		9,8%

Abb. 33 Literaturzusammenstellung der Gesamt- und unmittelbaren Komaltetalität von Gesamtkollektiven

2fach niedrigere Komatalität als die Autoren von retrospektiven Untersuchungen.

Wie andere Verfasser (61, 123, 151, 169) fanden wir zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Letalitätsunterschiede. In einigen Publikationen hatten die Frauen eine 7-17% höhere Sterblichkeit als die Männer (59, 107, 146, 159).

4.2.1.2 Verlauf

Die absolute und relative unmittelbare Komatalität erhöhte sich im beobachteten Zeitraum um das Doppelte (vgl. Abb. 24 S. 26).

Bei den Prä- und Vollkomatösen gab es eine etwa gleich große absolute (je +3 F.) und relative Letalitätszunahme (2,8 bzw. 2,5fach).

Insgesamt starben nur 2 Typ I Diabetiker. Unter den Typ II Diabetikern fand sich eine absolute Letalitätszunahme von 5 Fällen. Ihre relative Sterblichkeit stieg ebenso wie die des Gesamtkollektives und der Komatösen um das Doppelte an.

4.2.1.3 Untersuchte Kriterien

Alter

Das Durchschnittsalter unserer unmittelbaren Komatösen war - wie bei allen uns bekannten Studien (18, 19, 77, 111, 123, 124, 140, 141, 146, 151, 155, 177, 182, 183, 195) - signifikant höher als das der Überlebenden (vgl. Abb. 25 S. 27). Wegen des Einschlusses von Laktazidosen und des Fehlens einer pädiatrischen Abteilung lag das mittlere Alter unserer Komatösen (71,8 J.) jedoch weit über den Durchschnittswerten dieser Verfasser (55-67 J.).

81% unserer Komatösen waren über 60 J. Einige Autoren fanden mit 79-87% einen ähnlich hohen Anteil für die über 60-J. (77, 97, 98, 107, 111, 123, 128, 134), andere mit 50-67% einen niedrigeren Anteil (67, 84, 138, 139, 151, 155, 169).

Übereinstimmend wird in der Literatur über eine Letalitätszunahme bei steigendem Lebensalter berichtet (40, 43, 59, 61, 67, 72, 84, 97, 98, 107, 111, 116, 124, 125, 128, 134, 136, 138, 143, 146, 149, 151, 155, 167, 169, 176, 177, 182, 183, 206).

Von unseren Komapatienten über 60 J. verstarb jeder 6. unmittelbar an einem diabetischen Koma (vgl. Abb. 26 S. 29). Unsere 16,8%ige direkte Komatalität

kann mit den Ergebnissen von Sachsse, Petrides (159), Soler et al. (167) und Schneider, Winckler (176) verglichen werden, die 14–18% ermittelten. Andere Untersucher fanden für ihre über 60-J. mit 29–47% eine höhere unmittelbare Komasterblichkeit (61, 77, 97, 98, 104, 107, 111, 123, 128, 134, 169).

In bezug auf das Alter als Prognosekriterium kann festgestellt werden, daß die Typ I Diabetiker und die Zuckerkranken bis 40 J. zwar wegen der labileren Stoffwechsellaage und den häufigeren Komaepisoden ein höheres Komarisiko tragen, aber aufgrund ihrer günstigeren kardiovaskulären und komplikationsärmeren Ausgangssituation eine geringere Letalität aufweisen, als die Typ II Diabetiker und die älteren Patienten.

Komatiefe

Übereinstimmend mit der Literatur waren unsere vollkomatösen Diabetiker signifikant stärker gefährdet als die präkomatösen (29, 43, 59, 65, 66, 92, 123, 134, 137, 141, 143, 149, 159, 163, 167, 169, 176, 205).

Bei den Vergleichsstudien war das Letalitätsrisiko der Vollkomatösen 2,5–5fach (59, 123, 134, 139, 159, 167, 169) und bei unseren Patienten 3fach höher (vgl. Abb. 26 S. 29).

Im Gegensatz zu anderen Autoren fanden wir unter den Komatoten auch Patienten mit Präkomata (65, 66, 77, 124, 125, 140, 141, 143, 167, 177, 182, 183).

Die Relation unserer Prä-/Vollkomatoten betrug ebenso wie bei anderen Verfassern 2:3 (92, 134, 138, 139, 159).

Unsere beiden Typ I Diabetestoten erlitten ein Vollkoma. Die verstorbenen Typ II Diabetiker mit Vollkomata hatten eine signifikant höhere absolute (+ 3 F.) und relative Letalität (+ 13%) als die präkomatösen.

D.m. Typen

90% unserer Komatoten waren Typ II Diabetiker. Das Risiko an den direkten Folgen eines Komas zu sterben war bei diesem Diabetestyp ca. 4,5fach größer als beim Typ I Diabetes. Die Typ I/II-Relation unserer verstorbenen Komapatienten betrug 1:8 (vgl. Abb. 26 S. 29).

Als Gründe für die höhere Sterblichkeit der Typ II Diabetiker können folgende ungünstige Faktoren genannt werden: höheres Durchschnittsalter und längere D.m. Durchschnittsdauer (vgl. Abb. 25 S. 27); häufigeres Vorkommen von Vollkomata, hyperosmolaren und laktazidotischen Stoffwechselstörungen (vgl. Abb. 26 S. 29) und Übergewichtigen (vgl. Abb. 14 S. 16).

D.m. Dauer

Die Letalität der neuentdeckten Diabetiker schwankt im neueren Schrifttum zw. 15-43% und die der Patienten mit einem Verlaufskoma zw. 7-34% (18, 19, 111, 134, 140, 141, 146, 155, 159, 176, 177, 182, 183, 195).

Die Sterblichkeit der Manifestationsdiabetiker lag mit 20% ca. doppelt so hoch wie bei den bereits bekannten Zuckerkranken (11,5%). Für Patienten mit Verlaufskomata fanden wir mit einer 2-3fach höheren Letalität eine ähnlich hohe Sterblichkeit wie andere Verfasser (18, 19, 59, 111, 140, 141, 155, 169, 177, 182, 183, 195).

Die schlechte Prognose unserer neuentdeckten Zuckerkranken wurde durch folgende ungünstige Faktoren beeinflusst: hohes Durchschnittsalter, großer Anteil an Patienten mit Vollkomata und an Übergewichtigen sowie hohe Labordurchschnittswerte.

Darüber hinaus sind auch die verzögerte Diagnosestellung und gravierende Grunderkrankungen für die hohe Letalität verantwortlich (36, 75, 84, 97, 98, 107, 110, 111, 124, 125, 139-143, 155, 159, 169, 176, 177, 182, 183, 185).

Wie andere Untersucher konnten auch wir keine signifikante Letalitätserhöhung bei zunehmender D.m. Dauer feststellen (59, 140, 141, 155, 159, 177, 182, 183).

Bei Lotz et al. (111) und Schachor (169) jedoch lag die Sterblichkeit der Patienten mit einer über 10-j. Krankheitsdauer doppelt so hoch wie bei denen mit einer 1-10-j. D.m. Anamnese.

Sowohl in bezug auf die Letalität der Manifestations- und Verlaufskomata, als auch der Patienten mit einem bis zu 10-j. und über 10-j. Krankheitsverlauf gleichen unsere Ergebnisse (vgl. Abb. 26 S.29) denen von Roßbach (155), Petzoldt (140, 141) und Schöffling (177, 182, 183).

Komahäufigkeit

81% unserer Komatoten verstarben schon bei ihrem ersten und 19% bei wiederholten Komata (vgl. Abb. 26 S. 29). Sachsse und Petrides (159) fanden mit 83:17% ein ähnliches Verhältnis. In unserer Studie hatte somit nur jeder 5. und bei Sachsse, Petrides nur jeder 6. Komatote schon früher einmal eine diabetische Stoffwechselentgleisung.

Der positive Einfluß früherer Komaepisoden zeigte sich auch bei der unmittelbaren Komaletalität. Sie reduzierte sich bei unseren Diabetikern mit wiederholten Komata um das 2fache (von 15 auf 6%) und bei Sachsse, Petrides um das 3fache (von 18 auf 6%).

Während die Letalität unserer Typ I Diabetiker bei Erst- und Wiederholungskomata in etwa gleich niedrig war, lag die der Typ II Diabetiker bei ihrem ersten Koma um 1/3 höher als bei erneuten Stoffwechselstörungen (vgl. 3.2.3.5 S. 31).

Gewicht

Je 43% unserer Komatoten waren unter- bzw. über- und nur 14% normalgewicht. Ebenso wie Prachar (29 bzw. 20%) (146) und Schachor (50 bzw. 23%) (169) hatten unsere Übergewichtigen die höchste und die Normalgewichtigen die niedrigste Letalität (vgl. Abb. 27 S. 31).

Die hohe Sterblichkeit der Übergewichtigen Patienten kommt durch die folgenden ungünstigen Faktoren zustande: 84% der Übergewichtigen Patienten waren Typ II Diabetiker, 64% hatten ein Alter von über 60 J., 34% ein hyperosmolares und laktazidotisches und 32% ein Manifestationskoma; sie wiesen außerdem das höchste Durchschnittsalter aller Gewichtsgruppen auf (65,3 J.).

Die Letalität der Untergewichtigen glich der des Gesamtkollektives, während die Sterblichkeit der Normalgewichtigen um die Hälfte niedriger lag.

Vorbehandlung

Vor der Stoffwechselentgleisung waren 57% der unmittelbaren Komatoten auf Tabletten und 24% auf Insulin eingestellt. Bei den übrigen 19% war der Diabetes erst durch das Koma erkannt worden.

Patienten mit Tablettentherapien und Manifestationskomata hatten gegenüber denen des Gesamtkollektives eine signifikant höhere und die mit Insulinanwendungen eine signifikant niedrigere Komaletalität (vgl. Abb. 27 S. 31).

Unter den Vorbehandlungsarten fanden wir die gleiche Letalitätsreihenfolge wie Prachar (146) und Schachor (169). Manifestationsdiabetiker hatten die höchste, Patienten mit Tablettentherapien die zweithöchste und die mit Insulinanwendungen die niedrigste Sterblichkeit.

Vergleichbar mit Prachar und Schachor war die Letalität unserer tabletteneinnehmenden und der neuentdeckten Diabetiker ca. 3mal so hoch wie die der insulinspritzenden Komakranken.

Patienten mit Kombinationsbehandlungen hatten eine signifikant höhere Sterblichkeit als die mit Monotherapien (1,5 bzw. 2fach). Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Patienten mit Kombinationstherapien eine negative Selektion darstellen, da ihr Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin alleine nicht befriedigend eingestellt werden konnte. Zuckerkrankte, die trotz Erhöhung der

Sulfonylharnstoff-Konzentration weiterhin eine mangelhafte Stoffwechsellaage aufweisen, werden daher auch als sog. Sekundärversager bezeichnet. Bei vielen dieser Patienten hat man früher wegen mangelnder Compliance und eines sich daraus ergebenden größeren therapeutischen Risikos von einer Umstellung auf Insulin abgesehen und versucht, den Stoffwechsel durch zusätzliche Gabe von Biguaniden in den Griff zu bekommen. Nach dem Verbot von Bu- und Phenformin und einer strengeren Indikationsstellung für das noch im Handel befindliche Metformin zeichnet sich jedoch wieder eine Tendenz zur frühzeitigeren Insulineinstellung ab.

Die höhere Letalität unserer Patienten mit Kombinationsbehandlungen ist hauptsächlich auf das fast ausschließliche Vorkommen von Typ II Diabetikern (91%) zurückzuführen. Auch Panzram (127, 128, 131) und Petzoldt (140) stellten fest, daß die Sterblichkeit nicht so sehr von der Vorbehandlung sondern vom D.m.-Typ abhängt.

In den Vorbehandlungsgruppen wiesen die vollkomatösen und Typ II Diabetiker eine jeweils höhere Letalität auf als die präkomatösen und Typ I Diabetiker.

Laborwerte

Beim Gesamtkollektiv waren mit Ausnahme des Blutzuckers alle Labor-Durchschnittswerte der unmittelbaren Komatoten signifikant höher als die der Überlebenden.

Die Ursache für die fehlende Signifikanz der Blutzuckerwerte ist in den besonders niedrigen Konzentrationen der laktazidotischen Komatoten zu suchen.

Aus dem gleichen Grund kann beim Blutzucker auch nicht - wie bei anderen Laborparametern - eine Letalitätserhöhung mit steigender Konzentration beobachtet werden.

Schließt man zum Vergleich mit anderen Arbeiten, die nur ketoazidotische und hyperosmolare Koma beinhalten, die Laktazidose aus, so läßt sich auch für unsere Blutzuckerwerte vom niedrigsten bis zum höchsten Bereich eine Letalitäts-erhöhung (+31%) verzeichnen.

Einige Autoren (43, 138, 139, 152, 167) stellten bei steigendem Blutzucker mit 27-35% eine ähnlich hohe, andere (52, 167, 169) mit 12-19% eine niedrigere und wiederum andere (59, 111, 159) mit 50-57% eine höhere Letalitätszunahme fest.

Auch bei der Osmolarität und dem Laktat erhöhte sich die Sterblichkeit unserer Patienten mit zunehmender Konzentration. Die Letalität im höchsten Osmolaritätsbereich war 3fach und im höchsten Laktatbereich 12fach höher als in den niedrigsten Gruppen (vgl. Abb. 29 u. 30 S. 35 u. 36).

Bei einer Osmolarität von über 350 mosmol/l war die Sterblichkeit 3mal und bei einem Laktat von über 7,5 mmol/l 4mal höher als bei niedrigeren Werten.

Die Präkomatoten hatten im Vergleich zu den Überlebenden signifikant höhere Osmolaritäts- und Laktat- und die Vollkomatoten nur signifikant höhere Laktat-Durchschnittswerte.

Bei den D.m. Typen lagen die Osmolaritäts- und Laktat-Durchschnittswerte der Komatoten jeweils signifikant über denen der Überlebenden.

4.2.2 K o m a f o r m e n

4.2.2.1 Patientengut

Die Letalität der Komaformen fällt aufgrund ihrer jeweils charakteristischen Pathogenese und Pathophysiologie unterschiedlich aus.

Beim Vergleich mit anderen Studien sind neben der bereits oben erwähnten unterschiedlichen Letalitätsdefinitionen auch die abweichenden Komaformen- definitionen zu berücksichtigen.

In Abb. 34 und 35 sind die in der Literatur für die einzelnen Komaformen angegebene Gesamt- und unmittelbare Komaletalität zusammengestellt.

Die Letalitätsangaben schwanken dabei in folgenden Bereichen:

ketoazidotisches Koma:	6-43% Gesamtletalität
	3-28% unmittelbare Komaletalität;
hyperosmolares Koma:	20-61% Gesamtletalität
	9-21% unmittelbare Komaletalität;
laktazidotisches Koma:	40-80% Gesamtletalität
	30-55% unmittelbare Komaletalität.

Unsere ketoazidotischen und hyperosmolaren Komapatienten hatten etwa die gleiche Gesamtle t a l i t ä t (24,6 bzw. 25%); die der laktazidotischen (69,2%) lag um fast das 3fache darüber.

Für die ketoazidotischen Diabetiker fanden wir ähnliche Ergebnisse wie die Verfasser der meisten Vergleichsarbeiten (19-21%) (vgl. Abb. 34 und Lit. 43, 90, 116, 206).

Die Gesamtletalität unserer hyperosmolaren Komakranken ist in etwa mit der von Berger et al. (26, 27), Irsigler, Kaspar (91) und Schmitt, Höhler (174) zu vergleichen (20-28%) (vgl. Abb. 35).

Bei den laktazidotischen Komata ermittelten wir eine ähnliche Gesamtletalität wie Isnard, Lavieuville (93), die zusammengestellten deutschsprachigen Kasuisti-

Autoren	Ort	Zeit- raum	Koma- fälle	Gesamt- letalität	Koma- letalität
Graeve, Kühnau (75)	Würzburg	1926-42	80	27,3%	
Esselier et al. (59)	Zürich	1930-49	201	39,3%	
Prachar et al. (146)	Wien-Lainz	1930-73	602	16,8%	
		31-40	29	17,2%	
		41-50	86	26,7%	
		51-60	142	21,1%	
		61-70	272	14,3%	
		71-73	73	5,5%	
Froesch, Rossier (65, 66)	Zürich	1945-59	83	38,8%	19,3%
Pfeiffer (142, 143)	Frankfurt/a.M.	1945-59	298	10,8%	5,4%
Roßbach (155)	Frankfurt/a.M.	1945-69	406	22,9%	12,3%
Sachsse, Petrides (159)	Düsseldorf	1946-53	191	18,3%	4,7%
Landers (107)	Hamburg-Alt.	1948-67	153	31,3%	16,4%
Schnelder, Winckler (176)	Würzburg	1949-61	149	15,4%	
Skillman et al. (166)	Cincinnati	1952-56	172	14,5%	
Hudson et al. (90)	Melbourne	1952-67	99	22,2%	
Fitzgerald et al. (61)	Birmingham/GB	1955-59	160	11,9%	6,3%
Jahnke, Buro (97, 98)	Wuppertal-Elb.	1957-69	211	43,6%	27,9%
Derot, Tchobroutsky (51)	Paris	1959-62	133	12,0%	
Hammer (77)	St. Gallen	1959-73	104	28,8%	
		59-63	31	41,9%	
		64-68	44	27,3%	
		69-73	29	17,2%	3,5%
Bortz, Spont (31)	Philadelphia	1960-64	149	14,1%	
Schachor (169)	Basel	1962-68	72	33,3%	20,8%
Assan et al. (10, 11)	Paris	1963-67	154	14,9%	
Beigelman (18, 19)	Los Angeles	1965-68	340	9,4%	6,2%
Meskó, Jávör (123)	Székeszard/Ungarn	1966-73	27	7,4%	7,4%
Soler et al. (167)	Birmingham/GB	1968-72	258	6,2%	2,7%
Berger et al. (26, 27)	Basel	1968-78	102	18,6%	10,8%
		68-73	58	22,3%	13,8%
		73-78	44	13,6%	6,8%
Panzram, Pense (134)	Erfurt	1970-71	133	30,8%	
eigene Untersuchung	München-Neuperl.	1973-81	114	24,6%	5,3%
Irsigler, Kaspar (91)	Wien-Lainz	1974-78	57	10,5%	

Abb. 34 Literaturzusammenstellung ketoazidotischer Gesamt- und unmittelbarer Komaletalität

Autoren	Ort	Zeitraum	Komafälle	Gesamttalität	Komaltalität
Hyperosmolares Koma					
Prachar et al. (146)	Wien-Lainz	1930-73	150	61,3%	
Roßbach (155)	Frankfurt/a.M	1945-69	66	36,4%	13,6%
Schmitt, Höhler (174)	Wuppertal-Elb.				
eigene Fälle		1957-71	17	47,2%	17,7%
		57-67	10	60,0%	
		68-71	7	28,6%	
Literatur		1961-69	38	47,4%	21,1%
Beigelman (18, 19)	Los Angeles	1965-68	9	44,4%	
Meskó, Jávör (123)	Szeksard/Ungarn	1966-73	10	60,0%	20,0%
Berger et al. (26, 27)	Basel	1968-78	61	26,2%	14,8%
		68-73	28	39,3%	28,6%
		73-78	33	13,2%	3,1%
Panzram, Pense (134)	Erfurt	1970-71	23	43,5%	8,7%
eigene Untersuchung	München-Neuperl.	1973-81	40	25,0%	17,5%
Irsigler, Kaspar (91)	Wien-Lainz	1974-78	30	20,0%	
Mantz et al. (116)	Straßburg	1976	17	52,9%	17,7%
Khardori, Soler (104)	Springfield	1978-83	22	36,4%	18,2%

Laktazidotisches Koma

Isnard, Lavieuville (93)	Paris	1968-76	86	62,8%	
Thimme et al. (190)	Berlin	1970-75	10	50,0%	30,0%
Talke et al. (186, 187)	Freiburg	1971-75	10	80,0%	40,0%
Berger et al. (28)	Basel	1972-75	10	50,0%	
Berger, Amrein (24)	Basel	1972-77	42	45,2%	
Wise et al. (201)	Adelaide	1973-75	15	60,0%	
eigene Untersuchung	München-Neuperl.	1973-81	13	69,2%	61,5%
dtsh.-spr. Kasuistiken (34, 37, 38, 100, 204)		1975-77	11	72,7%	54,6%
Wittmann et al. (202)	München-Schwab.	1976	10	40,0%	
Luft et al. (113, 114)	Tübingen	1977	264	51,9%	

Abb. 35 Literaturzusammenstellung hyperosmolarer und laktazidotischer Gesamt- und unmittelbarer Komaltalität

ken (34, 37, 38, 100, 204) und Bengtsson et al. (20), die eine 63-73%ige Sterblichkeit fanden (vgl. Abb. 35).

Unsere unmittelbaren Komatoten verteilten sich zu ungefähr gleichen Teilen auf die Komaformen (vgl. Abb. 23 S. 24). Die unmittelbare Komaletalität fiel jedoch unterschiedlich aus; sie betrug für die Ketoazidose 5,3%, das hyperosmolare Koma 17,5% und die Laktazidose 61,5%.

Bei unseren ketoazidotischen und hyperosmolaren Patienten fanden wir in bezug auf die unmittelbare Komaletalität übereinstimmende Ergebnisse mit den meisten Vergleichsstudien, die für die Ketoazidose eine 3-7%ige (vgl. Abb. 34 und Lit. 42, 67) und das hyperosmolare Koma eine 10-20%ige direkte Sterblichkeit fanden (vgl. Abb. 35 und Lit. 140, 142, 177, 182, 183).

Die Letalität unserer laktazidotischen Patienten war gegenüber den zusammengestellten deutschsprachigen Kasuistiken leicht (+6%) und gegenüber anderen Statistiken stark erhöht (16-39%) (vgl. Abb. 35 und Lit. 4, 10, 11, 48, 62).

Bei den letztgenannten Autoren lag die Sterblichkeit aufgrund rechtzeitiger Diagnosestellung und Einsatz von Hämodialyse bei beginnender Oligo- und Anurie nur bei 22-45%.

In Übereinstimmung mit der Literatur hatten unsere ketoazidotischen Patienten die günstigste und die laktazidotischen die schlechteste Prognose (64, 97, 98, 128, 129, 131, 134, 174). Im Vergleich zu unseren ketoazidotischen Kranken war die Letalität der hyperosmolaren 3fach und die der laktazidotischen 11fach höher.

Bei allen Komaformen lag das Durchschnittsalter der Komatoten jeweils signifikant über dem der -überlebenden (vgl. Abb. 25 S. 27). Entsprechend der charakteristischen Altersstruktur der einzelnen Komaformen hatten die Ketoazidosetoten das niedrigste und die Laktazidosetoten das höchste Durchschnittsalter (vgl. a. 26, 27, 123, 140, 141, 146, 155, 177, 182, 183, 195).

4.2.2.2 Verlauf

Bei den ketoazidotischen und hyperosmolaren Komata stiegen im beobachteten Zeitraum sowohl die absolute als auch relative unmittelbare Komaletalität stark an (vgl. Abb. 24 S. 26).

Bei den Ketoazidosen erhöhte sich durch den Zuzug junger Familien die Zahl der Komatoten auf das 5fache und die Sterblichkeit auf das 10fache.

Unter den hyperosmolaren Patienten war sowohl die absolute als auch relative Komaletalität um das 4fache gestiegen.

Wegen des Verbotes von Bu- und Phenformin sanken die tödlichen Laktazidosen von 3 F. auf 1. F. In den beiden ersten Beobachtungszeiträumen betrug die Le-

talität dieser Komaform 50 bzw. 67%, und im letzten Zeitabschnitt starb der einzige Laktozidosepatient an den direkten Komafolgen.

4.2.2.3 Untersuchte Kriterien

Alter

Bei der unmittelbaren Komatalität gab es in den einzelnen Altersgruppen zwischen den Komaformen folgende Unterschiede (vgl. Abb. 26 S. 29):

Während unsere 40-60-j. ketoazidotischen und hyperosmolaren Patienten eine etwa gleiche Sterblichkeit aufwiesen, fiel die der über 60-j. unterschiedlich aus. Die ketoazidotischen Kranken hatten dabei eine doppelt so niedrige und die hyperosmolaren eine doppelte so hohe Letalität wie die jeweils jüngeren Diabetiker. Die laktazidotischen Komatoten waren alle über 60 J.

Auch Sachsse, Petrides (159), Soler et al. (167) und Schneider, Winckler (176) fanden für ihre 40-60-j. Ketoazidosepatienten eine 1,5-2fach höhere Letalität als für ihre über 60-j. Diabetiker.

Die größere Sterblichkeit unserer 40-60-j. Ketoazidosekranken ist v.a. auf die häufigeren Vollkomata (2fach) und Manifestations-Stoffwechselstörungen (4,5-fach) zurückzuführen.

Bei den über 60-j. hyperosmolaren Komapatienten werden für die höhere Letalität das hohe Alter, das häufigere Vorkommen von Begleiterkrankungen, Vollkomata, Manifestationskomata, Typ II Diabetiker sowie die hohen Osmolaritätswerte verantwortlich gemacht.

Die Letalität der laktazidotischen Komakranken wird - neben dem hohen Alter und der fast ausschließlichen Typ II Diabetikerzugehörigkeit - v.a. durch die kardiovaskulären, renalen und hepatogenen Begleiterkrankungen beeinflusst (vgl.a. 4, 5, 9, 53, 62, 64, 112-114, 126, 190, 204).

Komatiefe

Bei den ketoazidotischen und hyperosmolaren Komata lag die Letalität der Vollkomatösen jeweils signifikant über der der Überlebenden (vgl.a. 5, 36, 104, 108-110, 116, 135, 147, 160, 174, 185).

Die Sterblichkeit der hyperosmolaren Komapatienten war aufgrund der signifikant höheren Osmolarität (durchschnittlich +10 mosmol/l), die das Ausmaß der Bewußtseinsstörung und der neurologischen Symptomatik entscheidend beeinflusst (vgl.a. 91, 92, 116, 135, 185), mehr als 3mal so hoch wie bei den Ketoazidosen (vgl. Abb. 26 S. 29).

Gegenüber den beiden anderen Komaformen hatten die Laktazidosen, bei denen nicht die Osmolarität sondern das Laktat eine letalitätsbeeinflussende Bedeutung besitzt, eine höhere Präkomaletalität.

D.m. Typ

Während es zwischen den ketoazidotischen D.m. Typen keine signifikanten Letalitätsunterschiede gab, fanden sich unter den hyperosmolaren und laktazidotischen Komatoten ausschließlich Typ II Diabetiker. Die Letalität der hyperosmolaren Typ II Diabetiker war 3fach so hoch wie die der ketoazidotischen und die der laktazidotischen 3fach so hoch wie die der hyperosmolaren (vgl. Abb. 26 S. 29).

D.m. Dauer

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Manifestationsdiabetiker hatten eine gleich große unmittelbare Komaletalität (20%).

Bei beiden Komaformen gab es zwischen den Patienten mit einem neuentdeckten Diabetes und einem Verlaufskoma signifikante Letalitätsunterschiede, nicht aber zwischen den Zuckerkranken mit einer 1-10-j. und über 10-j. D.m. Dauer (vgl. Abb. 26 S. 29).

Die hyperosmolaren Diabetiker mit bereits bekannter Zuckerkrankheit hatten gegenüber den ketoazidotischen Patienten eine 3fach höhere Sterblichkeit. Diese ist hauptsächlich auf folgende prognostisch ungünstige Faktoren zurückzuführen: höheres Alter, größere Anzahl Typ II Diabetiker, höhere Osmolaritätskonzentration und höherer Anteil an untergewichtigen Patienten.

Unter den Laktazidosen befanden sich keine Manifestationsdiabetiker. Während bei dieser Komaform nur 1/3 der Patienten mit einer über 10-j. Diabetesanamnese verstarben, kamen alle Komakranken mit einer 1-10-j. D.m. Dauer ad exitum. Die schlechtere Prognose der letztgenannten Diabetiker beruht auf dem besonders hohen Anteil älterer Patienten (85% > 60 J.), dem häufigeren Vorkommen von Vollkomata und den hohen Laktatwerten.

Komahäufigkeit

Bei den ketoazidotischen und hyperosmolaren Stoffwechselkrisen hatten Wiederholungskomata keinen Einfluß auf die Letalität. Die Sterblichkeit der laktazidotischen Patienten mit Erstkomata war 3fach so hoch wie die der Kranken mit wiederholten Stoffwechselepisoden (vgl. Abb. 26 S. 29).

Die höhere Letalität dieser Patienten war v.a. auf deren höheres Alter zurückzuführen (durchschnittlich +19 J.).

Gewicht

Die Hälfte der Ketoazidose- und Laktazidosetoten war übergewichtig und etwa 3/4 der verstorbenen hyperosmolaren Komapatienten untergewichtig.

Bei den ketoazidotischen und laktazidotischen Komata hatten die Über- und bei den hyperosmolaren die Untergewichtigen die höchste Letalität (vgl. Abb. 27 S. 31).

Für die ketoazidotischen Patienten mit Übergewicht war die große Anzahl von Manifestationskomata (21%) und Typ II Diabetiker (76%) sowie das hohe mittlere Alter (63,1 J.) und für die laktazidotischen die besonders hohen Laktatdurchschnittswerte (47 mmol/l) für die schlechte Prognose ausschlaggebend.

Die hohe Letalität der hyperosmolaren Untergewichtigen ist aus der schon oben erwähnten Pathogenese und Pathophysiologie verständlich (vgl. 4.1.2.3 Gewicht S. 53). Durch die großen Flüssigkeitsverluste und die häufig vorkommenden Vollkomata sind die untergewichtigen Diabetiker dieser Komaform besonders stark gefährdet.

Vorbehandlung

Auch hier sei nochmals erwähnt, daß die Vorbehandlungsart hauptsächlich vom vorliegenden Diabetestyp bestimmt wird und die Letalität der verschiedenen Therapiegruppen insofern weniger vom therapeutischen Risiko als vom D.m. Typ abhängt (vgl. 4.1.1.1 S. 41).

Die Typ I Diabetiker haben zwar wegen ihres labilen Stoffwechsels ein größeres Komarisiko, die Typ II Diabetiker aber aufgrund ihrer ungünstigen Prognosekriterien eine höhere Letalität. Über diese Feststellung hinaus erlaubt aber die Aufschlüsselung nach Vorbehandlungsarten eine Letalitätsdifferenzierung dieser Gruppen.

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Komatoten waren in etwa zu gleichen Teilen auf die Vorbehandlungsgruppen verteilt. Bei den hyperosmolaren Komata zeigte keine der Therapiegruppen und bei den Ketoazidosen nur die Manifestationsdiabetiker eine signifikant erhöhte Letalität (vgl. Abb. 27 S. 31).

Bei den Laktazidosen bekamen mit einer Ausnahme alle Komatoten vor der Stoffwechselentgleisung eine SuH/Bg-Therapie. Komatote mit einer solchen Vorbehandlung kamen nur bei dieser Komaform vor.

Die laktazidotischen Patienten mit einer Tablettenkombinationsbehandlung hatten mit 70% die höchste Letalität aller Vorbehandlungsgruppen. Die Gründe dafür wurden schon oben beim Gesamtkollektiv diskutiert (vgl. 4.2.1.3 Vorbehandlungen S. 62 f.).

Laborparameter

Die Laborparameter haben für die Letalität der einzelnen Komaformen eine unterschiedliche Bedeutung.

Bei den ketoazidotischen Komapatienten lagen alle, bei den hyperosmolaren nur die Osmolaritäts- und bei den laktazidotischen Patienten keiner der Durchschnittswerte signifikant über denen der Überlebenden (vgl. Abb. 28 S. 34).

Nur bei diesen zuvor genannten Kombinationen zwischen Laborparametern und Komaformen zeigte sich mit steigender Konzentration auch eine Letalitätserrhöhung (vgl. Abb. 29 u. 30 S. 35 u. 36).

In der Literatur fanden wir diesbezüglich nur Angaben für ketoazidotische Komata. Bei den meisten dieser Untersuchungen wird auf die signifikante Beziehung zwischen Blutzuckerhöhe und Sterblichkeit hingewiesen. Der Letalitätsunterschied zwischen den Patienten in der niedrigsten und höchsten Blutzuckergruppe beläuft sich auf das 2-7,5fache (32, 43, 52, 59, 111, 139, 146, 149, 159, 162, 176).

Die Sterblichkeit unserer Ketoazidosekranken mit einem Blutzucker von über 750 mg% und einer Osmolarität von über 350 mosmol/l war 3,5 bzw. 5mal und die der Patienten mit einem Laktat von über 7,5 mmol/l sogar 10,5mal höher als bei solchen mit niedrigen Werten.

Unsere hyperosmolaren Komapatienten mit einer Osmolarität von über 350 mosmol/l hatten eine 27%ige Letalität; bei Konzentrationen unterhalb dieses Wertes verstarb kein Diabetiker dieser Komaform.

Alle Laktatwerte unserer laktazidotischen Patienten lagen über 15 mmol/l. Wegen den unvollständigen Laktatangaben in den Krankenunterlagen und der damit verbundenen geringen Fallzahl in den einzelnen Konzentrationsbereichen konnten wir bei dieser Komaart keine statistisch relevanten Aussagen über das Letalitätsverhalten bei steigender Laktatkonzentration machen.

Bei der Auswertung von 10 deutschsprachigen Arbeiten (4, 28, 34, 37, 38, 100, 112, 190, 202, 204) mit insgesamt 56 Laktazidosen konnten wir eine Letalitätserrhöhung bei steigenden Laktatwerten nachweisen. Die Gesamtletalität stieg vom niedrigsten bis zum höchsten Konzentrationsbereich um das 1,8fache (von 33 auf 61%) und die unmittelbare Sterblichkeit um das 1,6fache (von 33 auf 52%).

4.3 Todesursachen

4.3.1 Gesamtkollektiv

In der uns bekannten Literatur (26, 27, 84, 124, 125, 128, 136-138, 140, 141, 152, 155, 163, 169, 177, 182, 183) schwanken die Angaben über die unmittelbaren Todesursachen zwischen 15-53%.

Wir fanden in 45% der Fälle ein diabetisches Koma als Todesursache (vgl. Abb. 31 S. 37). Ohne Berücksichtigung der Lakatazidosen, die in den Vergleichsstudien fehlen, ist unser Ergebnis (34%) mit dem von Berger et al. (26, 27), Pense et al. (138) und Root et al. (152) zu vergleichen, die einen 26-32%igen Komaanteil an den Todesursachen angeben.

Der Prozentsatz der Todesursachen aus anderen Gründen wird in der Literatur mit 50-80% angegeben (26, 27, 124, 125, 136-138, 140, 141, 177, 182, 183).

Wir ermittelten 55% andere Todesursachen (ohne Berücksichtigung der Laktazidosen 66%).

Während in älteren Statistiken (84, 111, 124, 125, 138, 152, 163) unter den diabetischen Komatodesfällen mit anderen Todesursachen noch die infektiösen Komplikationen überwiegen (31-60%), rücken in neueren Arbeiten (26, 27, 136, 137, 140, 141, 155, 177, 182, 183, 195) die thrombembolischen und kardiovaskulären Ursachen in den Vordergrund (31-44%).

Mit 30% war unser Anteil an diesen Patienten mit anderen Autoren zu vergleichen, die 31 bzw. 34% Gefäßkomplikationen fanden (26, 27, 140, 141, 155, 177, 182, 183).

4.3.2 Komaformen

Für die einzelnen Komaformen haben die Todesursachen eine unterschiedliche Bedeutung (vgl. Abb. 32 S. 38).

Bei unseren ketoazidotischen Komapatienten spielen die komaunabhängigen Todesursachen (79%) - ebenso wie bei anderen Autoren (72-87%) (5, 18, 19, 39, 59, 159) - eine übergeordnete Rolle. Für unsere hyperosmolaren (70%) und laktazidotischen Komakranken (89%) stellt jedoch die Stoffwechselentgleisung das akute Ereignis dar, daß das Leben des Diabetikers am meisten gefährdet.

Das Verhältnis unmittelbarer Komatod/Tod aus anderer Ursache betrug bei unseren ketoazidotischen Patienten 1:3,5, den hyperosmolaren 2:1 und den laktazidotischen Kranken 8:1.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Untersuchung wurden von 1973-1981 alle im städtischen Krankenhaus München-Neuperlach behandelten diabetischen Komafälle erfaßt und aus den Krankenunterlagen folgende Daten erhoben:

Geschlecht, Alter, Jahr, Komatiefe, Komaform, D.m. Typ, D.m. Dauer, Komahäufigkeit, Gewicht, Vorbehandlung, Biguanidart, Blutzucker, Osmolarität, Laktat, Komaausgang und Todesursachen.

Anhand dieser Daten wurden das Gesamtkollektiv und die verschiedenen diabetischen Komaformen analysiert, deren Häufigkeit und Letalität ermittelt und die Ergebnisse mit der Literatur verglichen und diskutiert.

5.1 Patientengut

Bei den 167 Patienten mit einem diabetischen Koma handelt es sich um 58 Männer (35%) und 109 Frauen (65%). Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Letalitätsunterschied.

Insgesamt starben 47 Patienten (Gesamtletalität 28%), 21 kamen aufgrund der Stoffwechselentgleisung (unmittelbare Komaletalität 12,6%) und 26 durch andere Erkrankungen ad exitum (Letalität aus anderen Ursachen 15,5%).

Das Durchschnittsalter betrug 61,5 J.; die unmittelbaren Komatoten waren 71,8 J. und die Überlebenden 58,1 J. 61% des Gesamtkollektives und 81% der unmittelbaren Komatoten war über 60 J.

106 Diabetiker (64%) hatten ein Prä- und 61 ein Vollkoma (36%).

53 Patienten waren dem Typ I- (32%) und 114 dem Typ II Diabetes (68%) zuzuordnen. Die Sterblichkeit der Vollkomatösen und Typ I Diabetiker war 3-4mal höher als die der Präkomatösen und Typ I Diabetiker.

114 Patienten hatten ein ketoazidotisches (68%), 40 ein hyperosmolares (24%) und 13 ein laktazidotisches Koma (8%). Die unmittelbare Komaletalität der ketoazidotischen Patienten betrug 5%, die der hyperosmolaren 17,5% und der laktazidotischen 61,5%.

5.2 Verlauf

Im beobachteten Zeitraum stiegen die diabetischen Komafälle um 1/6 (von 35 auf 41%) und die unmittelbare Komaletalität um mehr als das Doppelte an (von 7 auf 15%).

Einer 14%igen Präkomazunahme stand eine 8%ige Vollkomaabnahme gegenüber.

Die Letalität der beiden Komatiefen erhöhte sich um das 2,5fache (von 3 auf 8% bzw. von 12 auf 32%).

Trotz einer 50%igen Komazunahme der Typ I Diabetiker (+9 F.) starben nur 2 dieser Patienten. Die Letalität der Typ II Diabetiker dagegen stieg bei konstanter Komafallzahl um mehr als das Doppelte an (von 10 auf 22%).

Die Zunahme der diabetischen Komafälle (+6%) ist v.a. auf eine 45%ige Steigerung der ketoazidotischen Komata zurückzuführen, die durch den Zuzug junger Familien erklärt werden kann und sich ebenfalls im Abfall des Durchschnittsalters um 10 J. zeigt. Die Häufigkeit der hyperosmolaren Komata blieb konstant und die der Laktazidosen reduzierte sich durch das Bu- und Phenforminverbot im Sommer 1978 von 6 F. auf 1 F. Bei den Manifestationskomata wurde ebenfalls ein starker Abfall registriert (von 9 auf 5 F.).

Unter den ketoazidotischen (+10%), hyperosmolaren (+21%) und Manifestations-Diabetikern (+40%) war ein starker Anstieg der unmittelbaren Komaletalität zu verzeichnen. Die Letalität der laktazidotischen Komakranken stieg in den beiden ersten Zeitabschnitten um 17% an; im letzten Zeitraum starb der einzige Patient.

5.3 Untersuchte Kriterien

5.3.1 Alter

61% der Patienten waren über 60 J., 47% über 70 J. und 18% über 80 J.

Die Komatoten waren zu 81% über 60 J.; ihr Durchschnittsalter (71,8 J.) lag signifikant über dem der Überlebenden (58,1 J.).

Mit zunehmendem Alter stieg die Letalität an; von 0% für die unter 40-J. auf 17% für die über 60-J.

Die Männer waren bei gleicher Letalität 8 J. jünger als die Frauen.

Zwischen den Patienten mit unterschiedlichen Komatiefen gab es keinen signifikanten Altersunterschied. Die Typ II Diabetiker (71,3 J.) waren doppelt so alt wie die Typ I Zuckerkranken (37,2 J.).

Die ketoazidotischen Komakranken waren aufgrund ihres hohen Typ I Diabetiker-Antelles am jüngsten (57,3 J.); 57% von ihnen war über 60 J. Die hyperosmolaren und laktazidotischen Komakranken waren wegen ihrer fast ausschließlichen Typ II Diabetiker-Zugehörigkeit erheblich älter (70,2 bzw. 72,3 J.) und hatten mit 78 bzw. 85% einen höheren Anteil über 60-J. Die doppelt so hohe Letalität der 40-60-j. ketoazidotischen Patienten gegenüber den über 60-j. ist darauf zurückzuführen, daß die Hälfte dieser Altersgruppe ein prognostisch un-

günstigeres Vollkoma und 1/4 ein Manifestationskoma hatten. Beim hyperosmolaren Koma verhielt sich die Letalität in diesen beiden Altersklassen genau umgekehrt wie bei der Ketoazidose. Die laktazidotischen Komatoten waren alle über 60 J. alt.

5.3.2 Komatiefe

Beim Gesamtkollektiv und den Frauen betrug die Prä-/Vollkomarelation 2:1 und bei den Männern 1:1. Die Letalität der vollkomatösen Patienten war signifikant höher (3fach) als die der präkomatösen.

Die Typ II Diabetiker hatten 10% mehr Vollkomata als die Typ I Zuckerkranken. Beide Typ I Diabetiker verstarben im Vollkoma. Die Letalität der vollkomatösen Typ II Diabetiker war doppelt so hoch wie die der präkomatösen.

2/3 der ketoazidotischen und hyperosmolaren Patienten hatten ein Präkoma und über die Hälfte der laktazidotischen ein Vollkoma. Während die ketoazidotischen und hyperosmolaren Komapatienten eine signifikant höhere Vollkomaletalität aufwiesen, verstarben bei den laktazidotischen 10% mehr Präkomatöse.

5.3.3 D.m. Typ

Beim Gesamtkollektiv und den präkomatösen Diabetikern betrug das Typ I/II-Verhältnis 1:2 und bei den vollkomatösen 1:3. 90% der Komatoten waren Typ II Diabetiker; ihre Letalität war signifikant höher (4fach) als die der Typ I Zuckerkranken.

Die ketoazidotischen Komata hatten die meisten Typ I- (41%) und die hyperosmolaren und laktazidotischen die meisten Typ II Diabetiker (88 bzw. 92%). Die Typ I/II-Relation betrug beim ketoazidotischen Koma ca. 1:1, beim hyperosmolaren 1:7 und beim laktazidotischen 1:12.

Beide verstorbenen Typ I Diabetiker hatten eine Ketoazidose. Zwischen den ketoazidotischen D.m. Typen gab es keine signifikanten Letalitätsunterschiede. Die hyperosmolaren und laktazidotischen Komatoten waren ausschließlich Typ II Diabetiker.

5.3.4 D.m. Dauer

Bei einer durchschnittlichen D.m. Anamnese von 10,2 J. hatten 37% des Gesamtkollektives eine über 10-J. D.m. Dauer; bei 12% wurde die Zuckerkrankheit erst durch das Koma entdeckt.

Die Letalität der neuentdeckten Diabetiker (20%) war fast doppelt so hoch wie die der Patienten mit Verlaufskomata (11,5%).

Die Typ I Diabetiker kannten ihre Krankheit im Mittel 12,4 J. und die Typ II- 9,2 J. Zwischen den Typ I- und Typ II Diabetikern mit Manifestationskomata, den Komatiefen, D.m. Typen, Komatoten und -überlebenden gab es keine signifikanten D.m. Dauerunterschiede.

Die ketoazidotischen Komapatienten kannten ihre Erkrankung durchschnittlich 10,7 J., die hyperosmolaren 7,9 J. und die laktazidotischen 13,6 J.

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Komakranken mit Verlaufskomata (5% bzw. 14%) hatten eine signifikant niedrigere Letalität als die mit Initialkomata (20%). Bei den Laktazidosen verstarben nur Patienten mit einem bereits bekannten Diabetes; ihre Letalität betrug 63%.

5.3.5 Komahäufigkeit

1/3 aller Komapatienten hatte früher schon einmal eine Stoffwechselentgleisung. Die Letalität dieser (7,5%) war um die Hälfte niedriger als die der mit Erstkomata (15%).

Bei beiden Komatiefen fanden sich gleich viele Diabetiker mit vormaligen Stoffwechselkrisen. Unter den Erstmanifestationen starben ausschließlich Zuckerkrankke mit Präkomata; ihre Sterblichkeit betrug 11%. Bei den Vollkomatösen lag die Letalität der Patienten mit Erststoffwechselstörungen (22%) signifikant niedriger als bei denen mit Wiederholungskomata (30%).

Mehr als die Hälfte der Typ I- und nur 1/5 der Typ II Diabetiker erlebten mehr als 1 Koma. Die Typ II Zuckerkranken mit Erstkomata (18%) hatten eine signifikant höhere Letalität als die mit wiederholten Krisen (12%); die Typ I Diabetiker zeigten keine Letalitätsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

Die ketoazidotischen (37%) und laktazidotischen Patienten (31%) hatten die meisten Wiederholungs- und die hyperosmolaren die meisten Erstkomata (85%). Die Häufigkeit der Stoffwechselentgleisungen hatte bei den ketoazidotischen und hyperosmolaren Komata keinen Einfluß auf die Letalität. Dagegen hatten die laktazidotischen Komakranken mit mehreren Stoffwechselepisoden (78%) eine um 2/3 niedrigere Sterblichkeit als die mit Erstkomata (25%).

5.3.6 Gewicht

32% des Gesamtkollektives waren normal-, 42% unter- und 26% übergewichtig. Die Übergewichtigen hatten die höchste (20,5%) und die Normalgewichtigen die niedrigste Letalität (6%).

Die präkomatösen Patienten hatten eine ähnliche Gewichtsverteilung wie die des Gesamtkollektives. Die Vollkomatösen waren zu 56% unter- und zu etwa gleichen Teilen über- und normalgewichtig.

Über die Hälfte der Typ I Diabetiker hatte Unter- und 1/3 Normalgewicht. Die Typ II Diabetiker verteilten sich in etwa gleichmäßig auf die Gewichtsgruppen. Sowohl bei den Komatösen als auch D.m. Typen hatten die Übergewichtigen die höchste und die Normalgewichtigen die niedrigste Sterblichkeit.

Die ketoazidotischen und hyperosmolaren Patienten zeigten in etwa die gleiche Gewichtsverteilung wie die des Gesamtkollektives. Die laktazidotischen Komakranken waren zu je 38,5% unter- und über- und zu 23% normalgewichtig.

Bei den Komaformen hatten folgende Gruppen die jeweils höchste und niedrigste Letalität. Ketoazidose: Über- (10%) und Untergewichtige (2%); hyperosmolares Koma: Unter- (28%) und Normalgewichtige (0%); Laktazidose: Über- (80%) und Normalgewichtige (33%).

5.3.7 Vorbehandlung

44% aller Diabetiker mußten Insulin spritzen, 39% nahmen orale Antidiabetika, 5% waren diätetisch eingestellt, und 12% hatten wegen einer bisher unbekannten Zuckerkrankheit keine diabetische Therapie.

Die Letalität der Manifestations- (20%) und tabletteneinnehmenden Diabetiker (18,5%) war signifikant höher und die der Insulinspritzenden (6,8%) signifikant niedriger als die des Gesamtkollektives (12,6%). Von den diätetisch eingestellten Komakranken verstarb keiner. Die Sterblichkeit der Patienten mit Insulin- (10%) und Tabletten-Kombinationsbehandlungen (29%) lag signifikant höher als die der mit Monotherapien (6 bzw. 13%).

Zwischen den Vorbehandlungsverteilungen der Prä- und Vollkomatösen gab es keine nennenswerten Unterschiede; die Letalität der Vollkomatösen war jeweils signifikant höher.

7,5% der Typ I Diabetiker bekamen trotz eines insulinpflichtigen Diabetes Tabletten verordnet, 83% wurden *lege artis* mit Insulin therapiert und 9,5% hatten Initialkomata. Den Typ II Diabetikern wurden vor dem Koma zu 54% Tabletten, 26% Insulin und 7% eine Diät verordnet; 13% hatten Manifestationskomata.

Für die Ketoazidosen waren die Insulinbehandlungen (54%), die hyperosmolaren Komata die Manifestationsdiabetiker (25%) und Diäteeinstellungen (15%) und die Laktazidosen die Tablettentherapien (85%) charakteristisch.

Bei den einzelnen Komaformen gab es zwischen den Vorbehandlungsarten keine signifikanten Letalitätsunterschiede.

5.3.8 Laborparameter

Für das Gesamtkollektiv wurden folgende Durchschnittswerte errechnet: Blutzucker 668 mg%, Osmolarität 347 mosmol/l und Laktat 7,5 mmol/l.

Ca. 1/3 aller Komapatienten hatten einen Blutzucker von über 750 mg%, eine Osmolarität von über 350 mosmol/l und ein Laktat von über 7,5 mmol/l. Die Komatoten besaßen gegenüber den -überlebenden nur signifikante Osmolaritäts- und Laktatmittelwerte.

Bei den Vollkomatösen lagen alle Labordurchschnittswerte signifikant über denen der Präkomatösen. Die Typ I Diabetiker hatten gegenüber den Typ II Zuckerkranken einen signifikant höheren Blutzucker und ein signifikant niedrigeres Laktat. Im Vergleich zu den Überlebenden waren bei den Präkoma- und Typ II Diabetestoten die Osmolaritäts- und Laktatdurchschnittswerte und bei den Vollkoma- und Typ I Diabetestoten die Laktatmittelwerte signifikant erhöht.

Die ketoazidotischen Labordurchschnittswerte gleichen etwa denen des Gesamtkollektives. Bei den hyperosmolaren Komata waren die Blutzucker- (812 mg%) und Osmolaritäts- (370 mosmol/l) und bei den Laktazidosen die Laktatmittelwerte überdurchschnittlich hoch (32 mmol/l).

Der Prozentsatz der hyperosmolaren Komapatienten mit einem Blutzucker von über 750 mg% und einer Osmolarität von über 350 mosmol/l lag doppelt so hoch wie bei den ketoazidotischen. Alle laktazidotischen Komakranken wiesen Laktatwerte von über 15 mmol/l auf.

Sämtliche Labordurchschnittswerte der ketoazidotischen Komatoten lagen signifikant über denen der -überlebenden. Beim hyperosmolaren Koma traf dies nur für den Blutzucker und die Osmolarität und bei der Laktazidose nur für das Laktat zu.

5.4 Todesursachen

Von den 47 verstorbenen Komapatienten waren 21 durch Stoffwechselentgleisungen (45%) und 26 durch andere Erkrankungen (55%) ad exitum gekommen; 14 der Letztgenannten starben an Gefäßkomplikationen (54%), 5 an Infektionen (19%) und 7 an verschiedenen Erkrankungen (27%); darunter 4 an Tumoren.

Unter den ketoazidotischen Todesursachen spielten die Begleiterkrankungen (79%) und bei den hyperosmolaren (70%) und laktazidotischen (89%) das Koma selbst eine entscheidende Rolle.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Alberti, K.G.M.M., T.D.R. Hockaday: Diabetic coma: A reappraisal after five years. Clin. Endocrin. Metab. 6 (1977) 421
- 2 Alberti, K.G.M.M., M. Natrass: Lactic acidosis. Lancet (1977) I 25
- 3 Alberti, K.G.M.M., M. Natrass: Severe diabetic ketoacidosis. Med. Clin. N. Amer. 62 (1978) 799
- 4 Althoff, P.H., W. Fassbinder, N. Neubauer, K.-M. Koch, K. Schöffling: Hämodialyse bei der Behandlung der biguanidinduzierten Lactazidose. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 61
- 5 Althoff, P.H., H. Mehnert, K. Schöffling: Akute Komplikationen. In: Mehnert, H., K. Schöffling, Hrsg.: Diabetologie In Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart, New York (1984)
- 6 Arleff, A.J.: Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia. In: Sussmann, K.E., R.J.S. Metz, Hrsg.: Diabetes mellitus. Amer. Diab. Assoc., New York (1975) 181
- 7 Arleff, A.J., H.J. Carroll: Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolar coma. Diabetes 23 (1974) 525
- 8 Arleff, A. J., H.J. Carroll: Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia. Medicine Baltimore 51 (1972) 73
- 9 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Strenge Indikationsstellung bei Biguanidanwendung. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 411; Dtsch. Ärzteblatt 74 (1977) 709
- 10 Assan, R., P. Aubert, B. Souchal, G. Tchobroutski, M. Derot: Analyse de 154 cas d'acidocetoses graves chez des diabétiques (1963-1967). Expérience d'un centre urbain de traitement d'urgence du coma diabétique. Presse Méd. 77 (1969 a) 423

- 11 Assan, R., G. Haute Couverture, S. Guillemant, F. Daudy, P. Protin,
M. Derot: Analyse de 154 cas d'acétocétoses graves chez des diabé-
tiques. *Path. et Biol.* 17 (1964) 1095
- 12 Assan, R., Ch. Heuclin, D. Ganeval, Ch. Bismuth, J. George, J.R. Girard:
Metformin-induced lactic acidosis in the presence of acute renal
failure. *Diabetologia* 13 (1977) 211
- 13 Assan, R., Ch. Heuclin, J.R. Girard, F. Lemaire, J.R. Attali:
Phenformin-induced lactic acidosis in diabetic patients. *Diabetes* 24
(1975) 791
- 14 Assan, R., B. Souchal, P. Aubert, G. Tchobroutsky, H. Derot: Comas
métaboliques non acidocétiques chez les diabétiques. *Presse Méd.* 77
(1969 b) 787
- 15 Baker, T.W.: A clinical survey of 108 consecutive cases of diabetic coma.
Arch. Intern. Med. 58 (1936) 373
- 16 Bartelheimer, H.: Symptomatologie und Therapie des diabetischen Komas.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 503
- 17 Baumann, R.: Coma diabeticum. VEB Volk und Gesundheit, Berlin/DDR
(1959)
- 18 Beigelmann, P.M.: Severe diabetic ketoacidosis (diabetic "coma"). *Diabetes*
20 (1971) 490
- 19 Beigelman, P.M., H.E. Martin, L.V. Miller, W.J. Grant: Severe diabetic
ketoacidosis. *J. A. M. A.* 210 (1969) 1082
- 20 Bengtsson, K., B. Karlberg, S. Lindgren: Lactic acidosis in phenformin-
treated diabetics. *Acta med. Scand.* 191 (1972) 203
- 21 Berger, W.: Diabetische Notfallsituationen: I. Coma diabeticum. *Therapeut.*
Umschau / Revue Thérapeutique, Band 40 (1983) 535
- 22 Berger, W.: Laktatazidose. *Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis)* 67 (1978) 657

- 23 Berger, W., H. Affolter, H. Kapp: Diagnose und Behandlung der diabetischen Ketoazidose und Hyperosmolarität. Praxis 58 (1969) 1096
- 24 Berger, W., R. Amrein: Laktatazidosen unter der Behandlung mit den drei Biguanid-Präparaten Phenformin, Buformin und Metformin - Resultate einer gesamt-schweizerischen Umfrage 1977. Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis) 67 (1978) 661
- 25 Berger, W., U. Keller, J. Guncaga, R. Ritz: Coma diabeticum. Therapiewoche 23 (1974) 2657
- 26 Berger, W., U. Keller, D. Vorster: Die Letalität des Coma diabeticum am Kantonsspital Basel in den zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungsperioden 1968-1973 und 1973-1978 mit konventioneller Insulintherapie und Behandlung mit niederen Insulindosen. Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 1820
- 27 Berger, W., U. Keller, D. Vorster: Verlauf und Therapie des Coma diabeticum. Internist 22 (1981) 219
- 28 Berger, W., S. Mehnert-Aner, K. Mully, Ch. Heierli, R. Ritz: 10 Fälle von Lactatazidose unter Biguanidtherapie (Buformin und Phenformin). Schweiz. med. Wschr. 106 (1976) 1830
- 29 Bertram, F.: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 43 (1932) 258
- 30 Block, A.B., J.M. Malins: Diabetic ketosis a comparison of results of orthodox and intensive methods of treatment based on 170 consecutive cases. Lancet (1949) I 56
- 31 Bortz, W.H., S. Spoont: Diabetic acidosis and transition. Pennsylv. Med. 70 (1967) 47
- 32 Bradley, R.F.: Diabetic ketoacidosis and coma. Ed by Marble, A., P. White, R.F. Bradley, L.P. Krall. In: Joslin's Diabetes mellitus. 10. Aufl. Lea & Febiger, Philadelphia (1971) 361

- 33 Broca, D.: Sur le stéréograph, nouvel instrument cranlographie destiné à dessiner tous les détails du relief des corps solides. Mém. Soc. Anthropol. 3 (1868) 99
- 34 Buess, H.J., M.J. Mihatsch, P. Wunderlich, W. Berger: Laktatazidose bei Diabetes mellitus. Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis) 65 (1976) 404
- 35 Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit, Hrsg.: Daten des Gesundheitswesens, Ausgabe 1977. Bonn-Bad Godesberg (1977)
- 36 Burmeister, H.: Das hyperosmolare, nichtacidotische Koma. Med. Klin. 67 (1972) 1434
- 37 Butt, H., J. Reitinger: Lactacidose und Biguanidtherapie. Med. Klin. 72 (1977) 708
- 38 Clavadetscher, P., P. Bischof, T. Wegmann: Laktatazidose nach Buformin-medikation. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 238
- 39 Clements, R.S., B. Vourganti: Fatal diabetic ketoacidosis: Major causes and approaches to their prevention. Diabetes Care 1 (1978) 314
- 40 Cohen, A.S., V.K. Vance, W. Runlon, D. Hurwitz: Diabetic acidosis: an evaluation of the cause and course and therapy of 73 cases. Ann. Intern. Med. 52 (1960) 55
- 41 Cohen, R.D., J.D. Ward, A.J.S. Brain, C.R. Murray, T.M. Savage, R.A. Iles: The relation between phenformin therapy and lactic acidosis. Diabetologia 9 (1973) 43
- 42 Cohen, R.D., H.F. Wood: Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Blackwell, Scientific Publications, Oxford (1976) 276
- 43 Collen, M.R.: Mortality in diabetic coma. Arch. Intern. Med. 70 (1942) 347
- 44 Conlay, L.A., J.E. Loewenstein: Phenformin and lactic acidosis. J. Amer. med. Ass. 235 (1976) 1575

- 45 Constanz, G.R.: Therapie des Diabetes mellitus. In: Leitfaden für Zucker-
kranke. 8. Aufl., Schwabe, Basel (1970)
- 46 Davidson, J.K., Hrsg.: Clinical Diabetes mellitus. Thieme, Stuttgart (1986)
- 47 De Graef, J., J.B. Lips: Hypernatraemia in diabetes mellitus. Acta med.
Scand. 157 (1957) 71
- 48 Dembo, A.J., B. Marliss, M.L. Halperin: Insulin therapy in phenformin-
associated lactic acidosis. Diabetes 24 (1975) 28
- 49 Derot, M.: L'acidocétose diabétique. Evolution et mortalité. Presse Méd.
71 (1963) 2017
- 50 Derot, M.: Severe diabetic ketoacidosis. Claude Bernard lecture, 7th
Amer. Meet. Europ. Ass., Study of Diab., Southampton (1971)
- 51 Derot, M., G. Tchobrouski: L'acidose diabétique. Facteurs déclenchants;
évolution et mortalité dans 133 observations consécutives. Presse
Méd. 71 (1963) 2017
- 52 Dillon, E.S., W.W. Dyer: Factors influencing the prognosis in diabetic
coma. Ann. Int. Med. 11 (1937) 602
- 53 Dissmann, W., W. Thimme: Die Milchsäureazidose. Internist 10 (1960) 408
- 54 Dreschfeld, J.: The Bradshaw lecture on diabetic coma. Brit. Med. J.
2 (1886) 358
- 55 Dürr, F.: Beitrag zum hyperosmolaren, nichtacidotischen Koma beim Dia-
betes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 76
- 56 Dürr, F.: Pathophysiologie und Therapie des Coma diabeticum. Dtsch. med.
Wschr. 89 (1964) 2121
- 57 Entmacher, P.S., H.H. Marks: Diabetes in 1964: A world survey. Diabetes
14 (1965) 212

- 58 Eschwege, E., Hrsg.: Advances in Diabetes epidemiology. Symposium No. 22, Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford (1982)
- 59 Esselier, A.F., R.L. Jeanneret, B.J. Koszewski: Die Prognose des Coma diabeticum. Ein Sofort-Severitätsindex. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk.* 3 (1952) 488
- 60 Felig, P.: Diabetic ketoacidosis. *New Engl. J. Med.* 290 II (1974) 1360
- 61 Fitzgerald, M.G., D.I. O'Sullivan, J.M. Malins: Fatal diabetic ketosis. *Brit. med. J.* I (1961) 247
- 62 Förster, H.: Die Bedeutung der Laktatazidose als mögliche Nebenwirkung bei Biguanid-Therapie. *Fortschr. Med.* 94 (1976) 2065
- 63 Förster, H.: Das Krankheitsbild Laktatazidose. *Fortschr. Med.* 95 (1977) 2095
- 64 Frerichs, H., W. Creutzfeldt: Hyperosmolares Koma und Lactatazidose. In: *Biochemie und Klinik des Insulinmangels*. 6. Symp. Forschergruppe Diabetes 1970. Thieme, Stuttgart (1971)
- 65 Froesch, E.R., P.H. Rossler: Das Coma diabeticum. *Internist* 6 (1965) 400
- 66 Froesch, E.R., P.H. Rossler: Die aktuelle Stoffwechselentgleisung und das Coma diabeticum. In: Labhart, A., Hrsg.: *Klinik der Inneren Sekretion*, 2. Aufl., Berlin (1971)
- 67 Froesch, E.R., H. Süssstrunk: Die Therapie des Coma diabeticum. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 87 (1981) 1524
- 68 Fulop, M., H.D. Hobermann: Phenformin-associated metabolic acidosis. *Diabetes* 25 (1976) 292
- 69 Fulop, M., A. Rosenblatt, S.M. Kritzer, B. Gerstenhaber: Hyperosmolar mature of diabetic coma. *Diabetes* 24 (1975) 594

- 70 Fulop, M., H. Tannenbaum, N. Dreyer: Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 2 (1973) 635
- 71 Gale, E.A.M., R.B. Tattersall: Can phenformin-induced lactic acidosis be prevented? *Brit. med. J.* (1976/II) 972
- 72 Gassmann, W., J. Schneeweiß: Zur Diagnose und Therapie des Coma diabeticum. *Med. Wschr.* 22 (1956) 827
- 73 Gerich, J.E., M.M. Martin, L. Recant: Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 20 (1971) 228
- 74 Gödel, B.: Todesursachen bei Diabetes mellitus. Diss., Dresden 1964
- 75 Grafe, E., J. Kühnau: Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels. In: *Handbuch Inn. Med.* 7/II 285. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955)
- 76 Halmos, P.B., J.K. Nelson, R.C. Lowry: Hyperosmolar nonketotic coma in diabetes. *Lancet* (1966/I) 675
- 77 Hammer, B.: Therapie des Coma diabeticum. *Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis)* 66 (1977) 942
- 78 Harris, M.: The prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes, and impaired glucose tolerance in the United States. In: *Genetic environment interaction in diabetes mellitus*. Ed by Melish, J.S., J. Hanna, S. Baba. Amsterdam, Excerpta Medica (1982) 70
- 79 Harwood, R.: Diabetic acidosis. Results of treatment in 67 consecutive cases. *New Engl. J. Med.* (1951/I) 245
- 80 Haslbeck, M., P. Wittmann, W. Bachmann, H. Mehnert: Hämodialyse-Behandlung bei biguanid-induzierter Lactacidose. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) 459
- 81 Hockaday, T.D.R., K.G.M.M. Alberti: Diabetic coma. *Clin. Endocr. Metab.* 1 (1972) 751

- 82 Höpker, W.: Der Einfluß der Kriegs- und Nachkriegszeit auf Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* 27 (1949) 478
- 83 Hoffmeister, H., K.W. Tietze, Hrsg.: Feldstudie Nordenham/Brake, I. Soz-Ep-Bericht 2/1980. Reimer, Berlin (1980)
- 84 Holldorf, L., Ch. Plötz, L. Henning, A. Kaeding, H.-J. Henschel, W. Leithäuser: Das Coma diabeticum - eine klinische Studie über Ursachen, Häufigkeit und Sterblichkeit in Rostocker Kliniken in den Jahren 1956-1971. *Zschr. ges. Inn. Med.* 30 (1975) 133
- 85 Huckabee, W.E.: Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Amer. J. Med.* 30 (1961) 833
- 86 Huckabee, W.E.: Abnormal resting blood lactate. II. Lactic acidosis. *Amer. J. Med.* 30 (1961) 840
- 87 Huckabee, W.E.: Hyperlactataemia. *Helv. med. Acta* 35 (1969) 363
- 88 Huckabee, W.E.: Lactic acidosis. *Amer. J. Cardiol.* 12 (1963) 633
- 89 Huckabee, W.E.: Lactic acidosis. *Amer. J. Cardiol.* 153 (1966) 183
- 90 Hudson, B., M. Bick, F.I.R. Martin: Observations on the treatment of severe diabetic ketosis. *Aust. Ann. Med.* 9 (1960) 34
- 91 Irsigler, K., L. Kaspar: Coma diabeticum. *Med. Klin.* 74 (1979) 257
- 92 Irsigler, K., L. Kaspar, H. Bruneder, H. Lageder: Kein freies Wasser bei der Therapie des Coma diabeticum hyperosmolare. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) 1655
- 93 Isnard, F., M. Lavieville: Acidose lactique et biguanides: Etat actuel de la question en France. *Journées Diab. Hotel-Dieu, Flammarion, Paris* (1977) 362
- 94 Jackson, W.P.U.: Mechanisms concerned in nonketotic hyperosmolar diabetic coma. 7. Congr. Intern. Diab. Fed. Buenos Aires, 1970. Intern. Congr. Ser. Excerpta Med. Found. Amsterdam (1970) Abstr. Nr. 238

- 95 Jackson, W.P.U, R. Forman: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Diabetes 15 (1966) 714
- 96 Jahnke, K.: Behandlung des Erwachsenen-Diabetes (Typ II). Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 87 (1981) 25
- 97 Jahnke, K.: Coma diabeticum. In: Oberdisse, K., Hrsg.: Handbuch der Inneren Medizin. Vol. 7: Stoffwechselkrankheiten, Section 2 B. Diabetes Mellitus. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1977) 605
- 98 Jahnke, K., F. Buro: Das Coma diabeticum. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 359
- 99 Julius, U.: Coma diabeticum - Klinik und Therapie heute. Dtsch. Gesundh. Wes. 30 (1975) 2422
- 100 Jung, N., M. Herold, W. Adolph: Laktazidose unter Biguanidbehandlung - ein aktuelles Krankheitsbild. Zschr. ges. Inn. Med. 33 (1978) 746
- 101 Keller, U., W. Berger: Pathogenetische Grundlagen einer neuen Einteilung des Diabetes mellitus (WHO-Nomenklatur). Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis) 71 (1982) 1335
- 102 Keller, W., W. Berger, R. Ritz, P. Truog: Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma. A five year experience with a uniform schedule of treatment. Diabetologia 11 (1975) 93
- 103 Kellner, R., D. Saller, W. Eberlein, G. Berg: Nomogramm und Richtwerte für die rechnergesteuerte Therapie bei azidotischer Hyperglykämie. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 1424
- 104 Khardori, R., N. Soler: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. Amer. J. Med. 77 (1984) 899
- 105 Knick, B. u. J. Hrsg.: D. m. Klassifikation. In: Diabetologie. Kohlhammer, Stuttgart, Mainz (1985) 11
- 106 Lactic acidosis (Editorial). Lancet (1973/II) 27

- 107 Landers, P.J.: Die Klinik der diabetischen Ketoazidose. Med. Welt 23 (1972) 253
- 108 Landgraf, R.: Die Formen des Coma diabeticum. Zschr. Allg. Med. 53 (1977) 1441
- 109 Landgraf, R., C. Dieterle: Neuere Entwicklungen in der Diabetes Therapie. Internist 18 (1977) 509
- 110 Landgraf, R., M.M.C. Landgraf-Leurs: Spezielle Gesichtspunkte bei der Behandlung des nicht-ketoazidotischen, hyperosmolaren Coma diabeticum. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 1030
- 111 Lotz, U., V. Schlack, A. Rahn: Analytische Studie über das Coma diabeticum. Ber. Ges. Inn. Med. 5 (1967) 245
- 112 Luft, D., P.H. Müller: Laktazidose bei biguanidbehandelten Diabetikern. Med. Welt 28 (1977) 378
- 113 Luft, D., R.M. Schmülling, M. Eggstein: Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics - A review of 330 cases. Diabetologia 14 (1978) 75
- 114 Luft, D., R.M. Schmülling, M. Eggstein: Laktazidose bei biguanidbehandelten Diabetikern. Therapiewoche 27 (1977) 5828
- 115 Luft, D., R.M. Schmülling, R. Maulbetsch, M. Eggstein: Differentialdiagnose des laktatazidotischen und ketoazidotischen Koma bei Diabetes mellitus. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 85 (1979) 1042
- 116 Mantz, J.M., J.D. Tempe, A. Jaeger, D. Kurtz: Das hyperosmolare Koma. Münch. med. Wschr. 118 (1976) 395
- 117 Marble, A.: The natural history of diabetes. In: von Greben, H., R. Levine, E.F. Pfeiffer, A.E. Renold: Lipid metabolism, obesity and diabetes mellitus: impact upon atherosclerosis. Wiesbaden (1972). Horm. Metab. Res. Suppl. Ser. No. 4 (1974) 153

- 118 Mattar, J.A., M.H. Well, H. Shubin, L. Stein: Cardiac arrest In the critically ill. II. Hyperosmolar states following cardiac arrest. Amer. J. Med. 56 (1974) 162
- 119 Mehnert, H.: Zur Bedeutung des Coma diabeticum. In: Biochemie und Klinik des Insulinmangels. 6. Symp. Forschergruppe Diabetes, München 1970. Thieme, Stuttgart (1971)
- 120 Mehnert, H., W. Bachmann, M. Haslbeck: Diabetesdiagnostik, Laboruntersuchungen und Stadieneinteilung. In: Pfeiffer, E.F., R. Gross, Hrsg.: Diabetes mellitus. Leitfaden für Klinik und Praxis. Dtsch. Ärzteverlag Köln (1985)
- 121 Mehnert, H., E.G. Haese: Biguanide (Klinischer Teil). In: Maske, H., Hrsg.: Oral wirksame Antidiabetika. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1971) 632
- 122 Mehnert, H., H. Sewerling, W. Reichstein, H. Vogt: Früherfassung von Diabetikern in München 1967/1968. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 2044
- 123 Meskó, K., A. Jávör: Über die Bedeutung der Osmolalität bei diabetischen Notfallsituationen. Zschr. Inn. Med. 31 (1976) 337
- 124 Meyer, H.: Häufigkeit, Ursachen und Letalität diabetischer Komata der Jahre 1964-1971. Zschr. Inn. Med. 28 (1973) 481
- 125 Meyer, H.: Zur Krankheitsprognose beim Diabetes mellitus. Zschr. Inn. Med. 32 (1977) 297
- 126 Olivia, P.B.: Lactic acidosis. Amer. J. Med. 48 (1970) 209
- 127 Panzram, G.: Coma diabeticum - epidemiologische Aspekte. Zschr. ärztl. Fortbild. 73 (1979) 476
- 128 Panzram, G.: Epidemiologie des Coma diabeticum. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 203

- 129 Panzram, G.: Ergebnisse eines territorialen Präventivmodells zur Bekämpfung des Coma diabeticum. Dtsch. Gesundh. Wes. 30 (1975) 1113
- 130 Panzram, G.: Nicht Insulinabhängiger Diabetes im frühen Lebensalter. Dtsch. med. Wschr. 109 (1984) 733
- 131 Panzram, G.: Prophylaktische Konsequenzen einer epidemiologischen Studie über das Coma diabeticum. Dtsch. Gesundh. Wes. 28 (1973) 1359
- 132 Panzram, G., W. Adolph: Ergebnisse einer Populationsstudie über den nicht-Insulinabhängigen Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Schweiz. med. Wschr. 113 (1983) 779
- 133 Panzram, G., M. Marx, E. Frommhold, R. Barthel: Untersuchungen über Sterbealter, erlebte Diabetesdauer und Todesursachen unter den Verstorbenen einer geschlossenen Diabetes-Population. Wien. klin. Wschr. 89 (1977) 147
- 134 Panzram, G., G. Pense: Prospektive Studie über die Häufigkeit und Sterblichkeit des Coma diabeticum im Bezirk Erfurt. Zschr. Inn. Med. 27 (1972) 871
- 135 Peixoto, I., C. Costa: Das hyperosmolare Koma beim Diabetes. Münch. med. Wschr. 119 (1977) 655
- 136 Pense, G., G. Panzram: Häufigkeit, Ursachen und Letalität des Coma diabeticum. Dtsch. Gesundh. Wes. 17 (1962) 349
- 137 Pense, G., G. Panzram: Die Prognose des Coma diabeticum. Dtsch. Gesundh. Wes. 17 (1962) 675
- 138 Pense, G., G. Panzram, J. Meinhold, D. Pissarek: Coma diabeticum: Analyse von 193 Beobachtungen mit einem Vergleich der Zeiträume 1954-61 und 1962-69. Dtsch. Gesundh. Wes. 26 (1971) 2410
- 139 Pense, G., G. Panzram, J. Meinhold, D. Pissarek: Coma diabeticum: Ein einfacher Index zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose. Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 1275

- 140 Petzoldt, R.: Diabetes mellitus - natürlicher Verlauf. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1978)
- 141 Petzoldt, R., C.U. Träbert, A. Walther, K. Schöffling: Ätiologie und Prognose des Coma diabeticum - eine retrospektive Studie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 637
- 142 Pfeiffer, E.F.: Entstehung, Erkennung und Behandlung des Coma diabeticum. Internist 1 (1960) 319
- 143 Pfeiffer, E.F., Hrsg.: Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. 1 u. 2. Lehmann, München (1971)
- 144 Podolsky, St.: Hyperosmolar nonketotic coma in the elderly diabetic. Med. Clin. N. Amer. 62 (1978) 815
- 145 Podolsky, St., C.G. Pattavina: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Metabolism 22 (1973) 685
- 146 Prachar, H., H. Bruneder, H. Nobis, W. Korp: Coma diabeticum. Bericht über 752 Fälle (1931 bis 1973). Münch. med. Wschr. 117 (1975) 661
- 147 Pristautz, H.: Coma diabeticum. Wien. med. Wschr. 13/14 (1984) 333
- 148 Quatero, A.R., F.V. Jimenez: Rev. clin. esp. 141 (1976) 3, 201
- 149 Rabinowitch, J.M., A.F. Fouler, E.H. Bensley: Diabetic coma. An investigation of mortalities and report of severity index for comparative studies. Ann. Intern. Med. 12 (1939) 1403
- 150 Reill, G., H. Konietzko: Diabetes mellitus - auch eine Aufgabe für den Betriebsarzt. Zbl. Arbeitsmed. 30 (1980) 398
- 151 Ries, W.: Zur Letalität des Coma diabeticum unter Berücksichtigung des Alters. Zschr. Altersforsch. 22 (1969) 239
- 152 Root, H.F., P. White, A. Marble: Diabetic coma. In: Joslin, E.P., Hrsg.: The treatment of diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia (1959)

- 153 Rosenbloom, J.: A form of diabetic coma. New York Med. J. 102 (1915) 294
- 154 Rosenthal, N.R., E.J. Barrett: An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. J. clin. Endocrin. and Metabol. 60 (1985) 607
- 155 Roßbach, Ch.U.: Ätiologie, Verlauf und Prognose des Praecoma und Coma diabeticum. Med. Diss., Frankfurt (1973)
- 156 Rossier, P.H., E.R. Froesch, K.R. Völlmund, A. Labhart: Fortschritte in der Kenntnis der diabetischen Acidose und ihre Konsequenzen für die Therapie. Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 952
- 157 Rossier, P.H., F. Reutter, P. Frick: Das hyperosmolare, nicht azidotische Koma bei Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 2145
- 158 Rubin, H.M., R. Kramer, A. Drash: Hyperosmolality complicating diabetes mellitus in childhood. J. Pediat. 74 (1969) 177
- 159 Sachsse, B., P. Petrides: Zur Prognose des azidotischen Diabetes und zur Frage der klinischen Bedeutung eines sog. Severitätsindex. Ärztl. Wschr. 9 (1954) 515
- 160 Sailer, D.: Coma und Praecoma diabeticum. Fortschr. Med. 102 (1984) 791
- 161 Sament, S., M.D. Schwartz: Severe diabetic stupor without ketosis. S. Afr. Med. J. 31 (1957) 893
- 162 Sauer, H.: Klassifizierungsprobleme des Diabetes mellitus. In: Drost, H., F.A. Gries, K. Jahnke, Hrsg.: Der nicht insulinabhängige Diabetes mellitus Typ I. Schattauer, Stuttgart (1985)
- 163 Semmler, H., E. Lemke: Ursachen und Letalität des Coma diabeticum. Zschr. ärztl. Fortbild. 63 (1969) 218
- 164 Seufert, C.D.: Lactatacidose. Med. Klin. 74 (1979) 850

- 165 Singer, P., A. Rahn, V. Schliack: Advantage in management of diabetic coma by intensive care unit. *Acta diabet. lat.* 14 (1978) 156
- 166 Skillman, T.G., R. Wilson, H.C. Knowles: Mortality of patients with diabetic acidosis in a large city hospital. *Diabetes* 7 (1958) 109
- 167 Soler, N.G., M.A. Bennett, M.G. Fitzgerald, J.M. Malins: Intensive care in the management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* I (1973) 7810
- 168 Soler, N.G., A.D. Wright, M.G. Fitzgerald, J.M. Malins: Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* (1975/II) 1221
- 169 Schachor, J.: Die Prognose des Coma diabeticum. *Praxis* 50 (1970) 1738
- 170 Schade, D.S., R.P. Eaton, K.G.M.M. Albertl, D.G. Johnston: Diabetic coma, ketoacidotic and hyperosmolar. Albuquerque: University of New Mexico Press. (1981)
- 171 Schatz, H.: Therapie des Coma diabeticum. *Fortschr. Med.* 100 (1982) 20
- 172 Schwerthamer, G.: Neue Aspekte in der Pathogenese und im Krankheitsverlauf des Typ I Diabetes mellitus. *Wien. klin. Wschr. Suppl.* 92 (1980) 114
- 173 Schliack, V., M. Anders, M. Thielke, R. Zegenhagen: Causes of death of Berlin diabetes related to diabetes duration and type of therapy. In: Gutsche, H., H. Holler, Hrsg.: *Diabetes epidemiology in Europe*. Thieme, Stuttgart (1975)
- 174 Schmitt, H., H. Höhler: Zur Klinik des hyperosmolaren, nicht azidotischen Komas. *Med. Welt* 22 (1971) 1885
- 175 Schmülling, R.M.: Diabetes mellitus - Ursachen, Spätschäden, Lebenserwartung. *Therapiewoche* 31 (1981) 5526
- 176 Schneider, K.W., H. Winckler: Das Coma diabeticum - ein aktuelles Krankheitsbild. *Dtsch. med. Wschr.* 87 (1962) 2685

- 177 Schöffling, K.: Das Coma diabeticum. Monatsk. Ärztl. Fortbild. 22 (1972) 314
- 178 Schöffling, K.: Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen der oralen Diabetes-Therapie mit Sulfonamidderivaten. Wiss. Arbeitstagung dtsch. Diab. Ges. Düsseldorf, 12.-13.2.71
- 179 Schöffling, K.: Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Verlauf und Prognose. In: Mehnert, H., K. Schöffling, Hrsg.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart (1984) 33
- 180 Schöffling, K.: Neue Aspekte der Pathogenese des Diabetes mellitus. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 87 (1981) 12
- 181 Schöffling, K., R. Graeve: Über die Todesursachen bei der Zuckerkrankheit. Med. Welt 16 (1956) 627
- 182 Schöffling, K., R. Petzoldt, H. Mehnert: Coma diabeticum. In: Mehnert H., K. Schöffling, Hrsg.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart (1974) 331
- 183 Schöffling, K., R. Petzoldt, A. Walter, C. Träbert: Epidemiologie, Ätiologie und Prognose des Coma diabeticum. In: Wieland, O., H. Mehnert, Hrsg.: Biochemie und Klinik des Insulinmangels. 6. Symp. Forschergruppe Diabetes 1970. Thieme, Stuttgart (1971)
- 184 Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Hrsg.: Statistische Jahrbücher für die Bundesrepublik Deutschland. 1975-1981. Kohlhammer, Stuttgart, Mainz
- 185 Stumpe, K.O., F. Krück : Das hyperosmolare Koma. Med. Klin. 69 (1974) 2051
- 186 Talke, H., K.P. Maier, H. Scholz, R. Jontofsohn: Zur Therapie der biguanid-induzierten Laktatazidose. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 81 (1975) 704
- 187 Talke, H., H. Scholz, R. Jontofsohn, K.P. Maier: Laktatazidose während Phenformin-Therapie. Erfolgreiche Behandlung durch Hämodialyse und Bicarbonatinfusion. Inn. Med. 2 (1974) 80

- 188 Thefeld, W., H. Hoffmeister: Sozialmedizinische Aspekte beim Diabetes mellitus. Zschr. Allg. Med. 58 (1982) 1398
- 189 Thefeld, W., U. Peppler: Epidemiologie des Diabetes mellitus. Berl. Ärzteblatt 89 (1976) 58 und 102
- 190 Thimme, W., H.J. Buschmann, W. Dissmann, R. Amft: Biguanidtherapie und Lactatacidose. Med. Klin. 71 (1976) 1429
- 191 Tranquada, R.E.: Lactic acidosis. Calif. Med. 101 (1970) 450
- 192 Tranquada, R.E., W.J. Grant, C.R. Peterson: Lactic acidosis. Arch. Intern. Med. 117 (1966) 192
- 193 Ueber, F.: Stoffwechselkrankheiten. Münch. med. Wschr. 71 (1924) 1324
- 194 Volkert, H.: Diabetes mellitus. Zschr. Allg. Med. 62 (1986) 441
- 195 Wagner, K.: Erfahrung mit der niedrigdosierten Insulintherapie des Präkoma/Koma diabeticum in der stationären medizinischen Grundbetreuung. Zschr. ärztl. Fortbild. 75 (1981) 311
- 196 Waldhäusl, W., G. Kleinberger, P. Bratusch-Marrain, M. Komjati: Pathophysiologie und Therapie der diabetischen Ketoazidose und des nicht-ketoazidotischen, hyperosmolaren Coma diabeticum. Wien. klin. Wschr. 96 (1984) 313
- 197 Walker, R.S.: Lactic acidosis through medication. Helv. med. Acta 35 (1969) 448
- 198 Walker, R.S., A.L. Linton, W.S.T. Thompson: Mode of action and side effects of phenformin hydrochloride. Brit. med. J. 2 (1960) 1567
- 199 Watkins, P.J., N.G. Soler, M.G. Fitzgerald, J.M. Malins: Diabetic ketoacidosis during the Influenza epidemic. Brit. med. J. 4 (1970) 1
- 200 Wieland, O., H. Mehnert, Hrsg.: Biochemie und Klinik des Insulinmangels. 6. Symp. Forschergruppe Diabetes 1970, Thieme, Stuttgart (1971)

- 201 Wise, P.H., M. Chapman, D.W. Thomas, A.S. Clarkson, P.E. Harding,
J.B. Edwards: Phenformin and lactic acidosis. Brit. med. J.
(1976/I) 70
- 202 Wittmann, P., M. Haslbeck, W. Bachmann, H. Mehnert: Laktazidosen bei
Diabetikern unter Biguanidbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 102
(1977) 5
- 203 World Health Organization (WHO): Expert committee on diabetes mellitus:
Second report. Techn. report series 646 (1980) 7
- 204 Zähringer, J., J. Cyran, B. Lüderitz: Laktazidose bei Biguanidtherapie:
Diagnostik und Therapie. Schweiz. med. Wschr. 108 (1978) 1838
- 205 Zieve, L., E. Hill: Descriptive characteristics of a group of patients
with moderate or severe diabetic ketoacidosis: Relation to recovery
or death. Arch. Intern. Med. 92 (1953) 51
- 206 Zieve, L., E. Hill: Prognosis in moderate or severe diabetic acidosis;
effectiveness of various measurements and derived severity score
in predicting outcome. Arch. Intern. Med. 92 (1953) 63

Lebenslauf

Rainer Hieronymi

- 7.1.1948 geboren in Köln als Sohn des Dipl. Ing. Architekten
Raymund Hieronymi und seiner Ehefrau Klara geb. Knapp
- 1954 - 1959 Volksschule Köln
- 1959 - 1967 Humanistisches Gymnasium Haus Overbach bei Jüllich
- 1967 Abitur
- 1967 - 1969 Apothekenpraktikum in Köln
- 1969 Pharmazeutisches Vorexamen
- 1969 - 1972 Berufstätigkeit als Pharmazeutischer Vorexaminierter in
Großbesseln/Saarbrücken und Köln
- 1972 - 1976 Pharmaziestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
- 1976 Pharmazeutische Prüfung und Approbation als Apotheker
- 1975 - 1982 Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität
München
- 1982 Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt
- 1983 - 1984 Assistenzarzt am städt. Krh. München-Neuperlach,
Unfallchirurg. Abt., Chefarzt Dr. R. Lindenüller
- 1984 - 1985 Assistenzarzt an der Privatklinik für Herz- und Kreislauf-
erkrankungen Seebruck/Chiemsee, leitender Arzt
Dr. med. H. Jander

